JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 590

MIT 37 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

590. Band

Mitteilungen aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

Additionsreaktionen der NN-Doppelbindung I

Die Anlagerung der aromatischen Seitenkette an Azodicarbonester

Von *Rolf Huisgen*, *Franz Jakob*[1]), *Werner Siegel*[2]) und *Anton Cadus*[3])

(Eingelaufen am 14. August 1954)

(Mit 2 Figuren im Text)

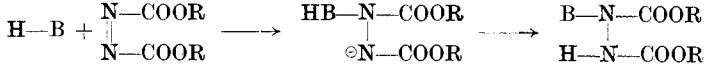
A. Einführung
B. Modellversuche mit Fluoren
C. Die Seitenketten-Addition weiterer aromatischer Kohlenwasserstoffe
D. Die elektrophile Kernsubstitution durch Azoester
E. Überführung der Azoester-Addukte in substituierte Hydrazine

A. Einführung

Der von Th. Curtius und K. Heidenreich[4]) entdeckte Azodicarbonsäure-ester zeigt nach den schönen Arbeiten von O. Diels, K. Alder und R. Stollé eine bemerkenswerte Vielseitigkeit im Additionsvermögen. Mit der kurzen Aufführung der Reaktionsmöglichkeiten sei der Versuch einer Systematik nach dem mutmaßlichen Chemismus verbunden.

[1]) Dissertation, München 1954.
[2]) Diplomarbeit, Tübingen 1952.
[3]) Dissertation, München 1953.
[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 773 (1894); J. prakt. Chem. **52**, 476 (1894).

Die Fähigkeit zur *Aufnahme nucleophiler Agentien* an der NN-Doppelbindung nach dem Schema



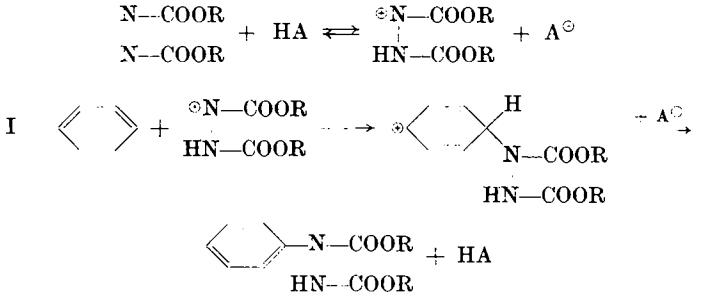
findet sich beim Azo-dicarbonester viel ausgeprägter als bei den C-Analogen, dem Malein- und Fumar-ester. Dieser Reaktionsweise folgen die Anlagerungen primärer aromatischer Amine, der Enamine[5]) und Mercaptane[6]). Die erforderliche Basen-Katalyse läßt keinen Zweifel daran, daß auch die Addition von aktiven Methylen-Verbindungen[5,7]) wie Acetessigester, Malonester usw. sowie die von Alkoholen[6]) einen analogen Verlauf nehmen. Die Reaktionen des Azoesters mit Aldehyd-hydrazonen[8]), Stickstoffwasserstoffsäure[9]) und mit Diazo-alkanen[10]) dürften ebenfalls mit einer nucleophilen Addition einsetzen.

Von besonderer Bedeutung in unserem Zusammenhang ist die Fähigkeit des Azoesters zur *elektrophilen Substitution des aromatischen Kerns*, bei der letzterem die Rolle des nucleophilen Agens im obigen HB-Schema zukommt. So erhält man aus p-Xylidin[5]) und den Naphthylaminen[11]) beim Erwärmen mit Azoester glatt die Kernaddukte. Zur Attacke auf die schwerer substituierbaren Kohlenwasserstoffe bedarf es der Erhöhung des elektrophilen Charakters des Azo-dicarbonesters durch Übergang in die korrespondierende Säure; diese Aktivierung durch Protonaddition entspricht derjenigen der Carbonylgruppe vollkommen. R. Stollé und Mitarb.[12]) zeigten, daß sich der Azoester unter Katalyse mit Schwefelsäure oder Chlorwasserstoff an Benzol, Naphthalin und andere Aromaten anzulagern vermag. Dem Chemismus dürfte das Formelschema I gerecht werden. Da der Rest des Hydrazo-dicarbonesters im Addukt die elektrophile Kernsubstitution begünstigt, schließt sich häufig ein zweiter, zum Diaddukt führender Reaktionsschritt mit Azoester an.

---

[5]) O. Diels, Liebigs Ann. Chem. **429**, 1 (1922).
[6]) O. Diels u. C. Wulff, Liebigs Ann. Chem. **437**, 309 (1924).
[7]) O. Diels u. H. Behncke, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 653 (1924).
[8]) M. Busch, H. Müller u. E. Schwarz, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1600 (1923).
[9]) R. Stollé u. G. Adam, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1656 (1924).
[10]) E. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 3001 (1914); H. Staudinger u. A. Gaule, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1961 (1916); O. Diels u. H. König, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1179 (1938).
[11]) O. Diels, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 213 (1921).
[12]) R. Stollé u. K. Leffler, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1061 (1924); R. Stollé u. G. Adam, J. prakt. Chem. **111**, 167 (1925); R. Stollé u. W. Reichert, J. prakt. Chem. **123**, 74 (1929).

Darüber hinaus ist der Azoester ein recht energischer *Wasserstoff-Acceptor*, der etwa Jodwasserstoff[1]), Hydrochinon[13]) oder substituierte Hydrazine[14]) zu dehydrieren vermag. Gleich dem Maleinanhydrid ist Azoester schließlich ein wirksames *Philodien*, was die Aufmerksamkeit von O. Diels und Mitarb.[15]) und neuerlich wieder von K. Alder und H. Niklas[16]) gefunden hat.



Über den Mechanismus der interessanten, von K. Alder[17]) aufgefundenen Additionen von *Olefinen* und von *Aldehyden* an die NN-Doppelbindung des Azoesters gestattet das vorliegende Material noch keinen sicheren Rückschluß, wenngleich die betonte Analogie[17]) mit den Reaktionen des molekularen Sauerstoffs eine Radikalreaktion nahelegt[18]).

Zu Beginn unserer Arbeit gab es nur einen einzigen Hinweis, daß der Azo-dicarbonester zur *Reaktion mit der aromatischen Seitenkette* befähigt ist. K. Alder, F. Pascher und A. Schmitz[17]) korrigierten die Formel eines von R. Stollé und W. Reichert[12]) aus Tetralin und Azoester thermisch erhaltenen Addukts im Sinne der Formel II als Seitenkettenaddukt[19]). Jüngst wurden analoge Addukte des 9,10-Dihydro-anthracens und 1,4-Dihydro-naphthalins beschrieben[16]).

Die Substitution des aromatischen Kerns durch Azoester unter dem Einfluß elektrophiler Katalysatoren einerseits und der sich

[13]) O. Diels u. P. Fritzsche, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 3018 (1911).

[14]) O. Diels, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1933 (1923).

[15]) O. Diels, J. H. Blom u. W. Koll, Liebigs Ann. Chem. **443**, 242 (1925); O. Diels u. K. Alder, Liebigs Ann. Chem. **450**, 237 (1926).

[16]) K. Alder u. H. Niklas, Liebigs Ann. Chem. **585**, 81, 97 (1954).

[17]) K. Alder, F. Pascher u. A. Schmitz, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 27 (1943); K. Alder u. Th. Noble, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 54 (1943); s. a. E. Müller u. S. Petersen, Angew. Chem. **63**, 19 (1951).

[18]) Diese Analogie wurde jüngst auch von L. Horner u. W. Naumann, Liebigs Ann. Chem. **587**, 81 (1954), unterstrichen.

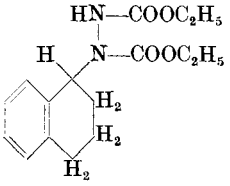
[19]) Die Wiedergabe der Experimente steht noch aus.

thermisch vollziehende Angriff auf die Seitenkette andererseits legen eine *Analogie mit der Halogensubstitution* der Benzolhomologen nahe. Die Reaktion des Azo-dicarbonesters mit demKern entspricht dabei der elektrophilen Halogenierung. Die Analogie ließ es auch angezeigt erscheinen, den für die Seitenketten-Halogenierung nachgewiesenen Radikalketten-Chemismus[20]) auch im Falle der Reaktion mit Azoester zu prüfen.

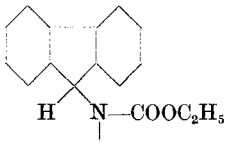
B. Modellversuche mit Fluoren

1. Initiatorversuche

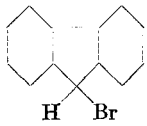
Bei der Suche nach einem als Modell für *Initiator- und Inhibitor-Versuche* geeigneten Benzolhomologen fiel die Wahl auf Fluoren[2]). Dieser Kohlenwasserstoff vereinigt sich mit Azo-dicarbonsäurediäthylester zu einem wohlkristallisierten, bei 151—152° schmelzenden Monoaddukt, dessen Konstitution im Sinne der Formel III durch die zu 9-Brom-fluoren (IV) und Hydrazin führende Spaltung mit Bromwasserstoff-Eisessig bewiesen wird. Nach 40-stündigem Erhitzen der Komponenten auf 100° unter Stickstoff ist die Aus-



II



III HN—$COOC_2H_5$



IV

beute an III nahezu quantitativ. Unter standardisierten Reaktionsbedingungen wurde der Einfluß von Radikalgeneratoren auf die Geschwindigkeit der Bildung des Addukts III verfolgt. Fluoren und Azoester wurden dabei in reinem, peroxydfreiem Cyclohexan eine definierte Zeit unter Rückfluß gekocht. Beim Ausschütteln mit Natriumsulfitlösung wird der überschüssige Azoester reduziert und in die wäßrige Phase gebracht; abwechselnde Kristallisation aus Methanol und Cyclohexan ermöglicht eine bequeme Trennung des Addukts III von überschüssigem Fluoren. Um keinem Irrtum zu unterliegen, wurde das zurückgewonnene Fluoren in die Versuchsbilanz einbezogen, auf die Erfassung nichtumgesetzten Azoesters aber verzichtet.

Der „Normalansatz" der Tab. 1 liefert bei vierstündiger Reaktionsdauer gut reproduzierbar 11—12% d. Th. an Fluoren-Addukt.

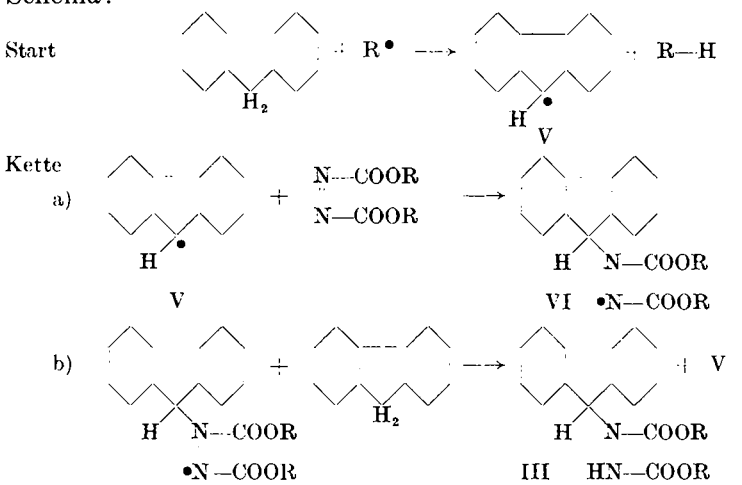
[20]) M. S. Kharasch u. H. C. Brown, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2142 (1939); **64** 329 (1942); M. S. Kharasch, St. S. Kane u. H. C. Brown, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1621 (1942).

Der leichteren Vergleichbarkeit wegen wurden die Ausbeuten der Tab. 1 auf das eingesetzte Fluoren bezogen, obwohl sich dieses in geringem Überschuß vorfindet.

Tab. 1
Einfluß von Initiatoren auf die Bildung des Fluoren-Addukts
Standard-Ansatz: 1,0 g Azoester + 1,0 g Fluoren
in 4 ccm Cyclohexan 4 Stunden rückflußkochen

Zusatz	Ausbeuten in Proc. d. Th.	
	Fluoren-Addukt	Fluoren zurück
ohne	11,7	87,0
4 × 50 mg Dibenzoyl-peroxyd	73,3	
80 mg Diacetyl-peroxyd	52,3	33,0
250 mg Dilauryl-peroxyd	56,6	32,0
4 × 50 mg Azo-isobuttersäure-nitril	70,8	
100 mg Di-tert. butyl-peroxyd	12,4	86,5
220 mg Phenyl-azo-triphenylmethan	7,8	84,0
300 mg Blei-tetraacetat	21,0	73,0
70 mg tert. Butyl-hydroperoxyd	7,1	89,5

Die typischen Starter der Vinyl-Polymerisation und anderer Radikalketten-Reaktionen vermögen nach Tab. 1 die Anlagerung des Fluorens an Azoester kräftig zu induzieren. Damit ist der Beweis geliefert für eine neue Reaktionsweise des Azo-dicarbonesters, die *Radikalketten-Addition an die NN-Doppelbindung*[21]) nach folgendem Schema:



[21]) Vgl. die vorläufige Mitt. von R. Huisgen, Angew. Chem. **65**, 40 (1953). Die Beschleunigung der Reaktion von Tetralin mit Azoester durch Azo-isobutyro-nitril veranlaßte jüngst auch L. Horner u. W. Naumann[18]), einen radikalischen Chemismus zu postulieren.

Das in die Startreaktion eingehende Zündradikal R· entsteht entweder unmittelbar beim Zerfall des Initiators oder bei der Anlagerung des Primär-Radikals an Azoester. Die Addition der aromatischen Seitenkette vollzieht sich dann im Rahmen einer ständigen Wiederholung des aus den Schritten a und b bestehenden Reaktionscyclus.

Zur Zündung einer Radikalkette muß das Start-Radikal im Energieniveau höher oder mindestens genau so hoch liegen wie die als Kettenträger auftretenden Radikaltypen. Diese Voraussetzung ist bei den Acyloxyl- bzw. den Alkyl- und Phenylradikalen, die beim Zerfall der Diacyl-peroxyde entstehen, sicher erfüllt. Diesen Radikalen gegenüber kann sogar das Cyclohexan nicht mehr als inertes Solvens gelten[22]), während das aus dem Zerfall des Thieleschen Azokörpers hervorgehende, mesomerie-stabilisierte Dimethyl-cyan-methyl eine außer der Recombination unerwünschte Wechselwirkung nicht erwarten läßt.

Die aus Tab. 1 zu entnehmende Eignung der Initiatoren für die Azoester-Addition steht nicht im einfachen Zusammenhang mit der Aktivität ihrer radikalischen Zerfallsprodukte. Die optimale Zerfallsgeschwindigkeit des Radikalgenerators spielt eine ausschlaggebende Rolle. Während die Diacyl-peroxyde und das Azo-dinitril in der Homolysen-Geschwindigkeit recht günstig liegen[23]), kommt das Di-tert-butyl-peroxyd bei 80° noch nicht zum Zug[24]). Ähnliches gilt vom tert. Butyl-hydroperoxyd, dessen Zerfallstemperatur noch höher liegt; dieser Stoff entfaltet sogar eine schwache Inhibitorwirkung. Dagegen ist das Phenyl-azo-triphenylmethan in weniger als 2 Minuten zur Hälfte zerfallen[25]). Im letzteren Fall erhöht die relativ hohe Radikalkonzentration als Folge der raschen Zersetzung mit dem Kettenstart gleichermaßen die Chance des Kettenabbruchs. Die Tab. 1 läßt daher für diesen Initiator keine erhöhte Bildung des Fluoren-Addukts erkennen. Das sich anhäufende reaktionsträge Triphenylmethyl vermag selbst keine Kette auszulösen, löscht aber sämtliche Kettenträger in der Radikal-Recombination[26]). In bescheidener Ausbeute ließ sich ein kristallisierter Kohlenwasserstoff fassen, dessen Analyse auf das Fluorenyl-triphenylmethan (VII), also eben ein solches Produkt des Kettenabbruchs, hinweist.

Bei den Diacyl-peroxyden ist hinsichtlich der Initiatormenge ein Optimum erkennbar. Mit höheren Konzentrationen an Diacetylperoxyd sinken die Ausbeuten an Addukt und zurückgewonnenem Fluoren ab; neben einem Fehlbetrag an

[22]) H. Gelissen u. P. H. Hermans, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 662 (1926).

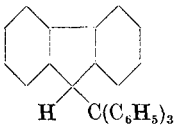
[23]) Die Halbwertszeit des Dibenzoyl-peroxyds beträgt in sied. Cyclohexan 59 Min. nach K. Nozaki u. P. D. Bartlett, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1686 (1946); das Diacetyl-peroxyd ist in Toluol bei 80° nach 158 Min. zur Hälfte zerfallen: O. J. Walker u. G. L. E. Wild, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1132. Dem Azo-isobutyro-nitril kommt nach K. Ziegler, W. Deparade u. W. Meye, Liebigs Ann. Chem. **567**, 141 (1950) bei 80° in Benzol eine Halbwertszeit von 58 Min. zu.

[24]) Aus den von J. H. Raley, F. F. Rust und W. E. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1336 (1948) gemessenen Arrhenius-Konstanten für den Zerfall in Cumol errechnet sich für 80° die Halbwertszeit zu 5100 Stunden.

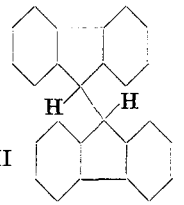
[25]) R. Huisgen u. H. Nakaten, Liebigs Ann. Chem. **586**, 70 (1954).

[26]) Nach F. R. Mayo u. R. A. Gregg, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1284 (1948) werden bei der Styrol-Polymerisation mit Hexaphenyl-äthan etwa 70 Molekeln des letzteren für eine Kettenzündung verbraucht, was das Überwiegen der kettenbrechenden Wirkung des Triphenyl-methyls zeigt. Vgl. auch den Abbruch der radikalischen Vinyl-acetat-Polymerisation durch das stabile Radikal 1,1-Diphenyl-2-trinitro-phenyl-hydrazyl: P. D. Bartlett u. H. Kwart, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1051 (1950).

Azoester deutet die Isolierung von Di-biphenylen-äthan (VIII) auf eine zu hohe Konzentration an Start-Radikalen. Im Gegensatz zur thermischen liefert die initiierte Addition auch bei vollständigem Verbrauch des Azoesters nicht mehr



VII



VIII

als etwa 75 % d. Th. am Fluoren-Addukt III neben einem stickstoffhaltigen Ölanteil. Wir schließen daraus, daß die Anlagerung des Zündradikals an Azoester leichter erfolgt als der Wasserstoffentzug aus Fluoren. Im Kettenschema von S. 5 ist daher die Stufe b die empfindliche und RG-bestimmende.

Nach L. F. Fieser und F. C. Chang[27]) vermag Blei-tetraacetat unter bestimmten Bedingungen Radikalsubstitutionen auszulösen. Auch bei der Addition an Azoester entfaltet dieser Stoff eine deutliche, wenn auch nicht sehr große Wirkung. Es sei dahingestellt, ob freie Methylradikale hier die Kette zünden oder ob eine Redoxreaktion mit Fluoren zum Start-Radikal führt.

2. Versuche mit Inhibitoren

Die Initiatorversuche zeigen, daß die Addition des Fluorens an die Doppelbindung des Azoesters auf dem Weg einer Radikalkette *möglich ist*; sie gestatten aber keine Aussage über den Mechanismus der *thermischen*, sich ohne Zusätze vollziehenden *Addition*. Diese Lücke schließen Versuche mit Inhibitoren. Die Prüfung einer größeren Zahl von Inhibitoren ermöglicht häufig einen Rückschluß auf die RG-bestimmende Stufe der Kette. Bei der Auswahl der Inhibitoren unterliegt man angesichts der vielseitigen Reaktivität des Azoesters erheblichen Beschränkungen. Bekannte Stabilisatoren, wie Hydrochinon, p-Aminophenol, Mercaptane oder tert. Amine, scheiden wegen ihrer raschen Reaktion mit Azoester aus. Die Steigerung der Reaktionszeit des oben definierten „Normalansatzes" auf 24 Stunden liefert im Blindversuch 42—45% d. Th. an Azoester-Fluoren-Addukt. Das aus den Daten der Tab. 2 zu ersehende Absinken der Ausbeute beim Zusatz von Inhibitoren beweist den Radikalketten-Charakter der rein thermischen Addition.

Daß die Hemmungseffekte nicht alle von gleicher Stärke sind wie etwa die bei der Aldehyd-Autoxydation oder der anomalen Bromwasserstoff-Anlagerung der Olefine beobachteten, kann nicht wundernehmen. Die an der Kette beteiligten Radikale sind schon *weitgehend mesomeriestabilisiert*, so daß sich die mit der Inhibition verbundene „Entwertung" der radikalischen Valenz weniger auswirkt.

[27]) J. Amer. chem. Soc. **64**, 2043 (1942).

Tab. 2

Einfluß von Inhibitoren auf die Bildung des Fluoren-Addukts

Normalansatz: 1,0 g Azoester + 1,0 g Fluoren in 4,0 ccm Cyclohexan 24 Stunden kochen

Zusatz	Ausbeuten in Proc. d. Th.	
	Fluoren-Addukt	Fluoren zurück
ohne	43,4	55,0
150 mg p-Benzochinon	10,3	88,5
100 mg Chloranil	17,3	81,5
100 mg 1,4-Naphthochinon	28,6	68,0
150 mg 2-Methyl-α-naphthochinon	41,0	58,0
200 mg Hydrazo-dicarbonester	14,2	84,5
300 mg Dimethylanilin-Addukt	max. 42,0	58,0
150 mg n-Propyl-gallat	7,3	88,5
150 mg tert. Butyl-oxyanisol	4,9	85,0
200 mg Nor-dihydro-guajaretinsäure	4,2	79,0
200 mg Tri-tert. butyl-phenol	21,5	65,5
200 mg Dibiphenylen-äthylen	28,3	68,5
200 mg Benzal-fluoren	39,1	50,0
200 mg Cinnamal-fluoren	10,0	86,5
100 mg Acetanilid	42,8	53,0
200 mg Di-p-tolyl-disulfid	45,1	53,5
200 mg Diphenyl-sulfid	38,6	56,5
150 mg 1,3,5-Trinitro-benzol	32,3	65,5
2 × 100 mg Jod	3,9	93,0
1 ccm Acryl-nitril	1,5	96,5

Die Hemmung durch *Chinone* ist unverkennbar; p-Benzochinon reduziert den Umsatz auf weniger als ein Viertel der thermischen Reaktion des Blindversuchs. Die abnehmende Inhibitorwirkung in der Folge p-Benzochinon, Chloranil, α-Naphthochinon, 2-Methyl-α-naphthochinon entspricht dem Rückgang in der Fähigkeit der Chinone, Radikale am Carbonylsauerstoff zu addieren[28]). Das α-Naphthochinon ist nur noch einer Radikal-Substitution in Stellung 2 zugänglich, die allerdings recht aktive Radikale erfordert[29]). Für den Abbruch unserer Reaktionskette muß die Reaktion des Chinons mit dem Fluorenyl-Radikal V verantwortlich sein. Freie Radikale des zweibindigen Stickstoffs — diesem Typus entspricht das als Kettenträger auftretende Radikal VI — pflegen nach H. Wieland[30])

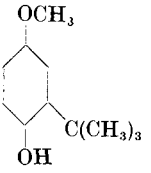
[28]) H. Wieland, Liebigs Ann. chem. **514**, 145 (1934); F. J. L. Aparicio u. W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4666.

[29]) A. J. Betterton u. W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] **1953**, 329.

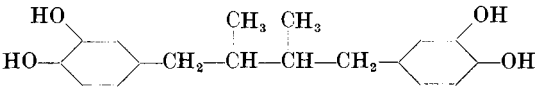
[30]) Liebigs Ann. Chem. **381**, 212 (1911).

sowie St. Goldschmidt und Mitarb.[31]) nicht mit Chinonen in Reaktion zu treten. Aus der immerhin nur beschränkten Inhibition mit Chinonen darf man vielleicht schließen, daß das Chinon bei der Konkurrenz mit dem Azoester um des Fluorenyl-Radikal nicht eindeutig gewinnt; ein weiterer Hinweis für die *rasche Anlagerung von V an Azoester* in der Stufe a S. 5.

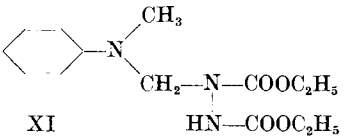
Als Inhibitoren haben wir gemäß Tab. 2 solche *Phenole* geprüft, bei denen eine Dehydrierung durch Azoester zu einkernigen Chinonen auf Grund des Redoxpotentials unwahrscheinlich ist; allerdings steht den zweimal verwendeten Derivaten des Brenzcatechins der Weg unpaarer Dehydrierung offen. Drei in der Praxis verwendete Stabilisatoren[32]), nämlich Gallussäure-n-propylester, tert. Butyl-



IX



X



XI

oxy-anisol (IX) und Nor-dihydro-guajaretinsäure (X) erwiesen sich als wirksame Kettenbrecher. n-Propyl-gallat tritt mit Azoester allein nur langsam in Reaktion; nach 24-stündigem Kochen in Cyclohexan wurden $^3/_4$ des Azoesters zurückerhalten. Bei IX und X ist die Wechselwirkung mit Azo-dicarbonester etwas stärker, wie die Abscheidung von Hydrazo-ester zeigt. Der Kettenabbruch durch Wasserstoffübertragung seitens des Phenols ist an den Kettenträgern V und VI möglich.

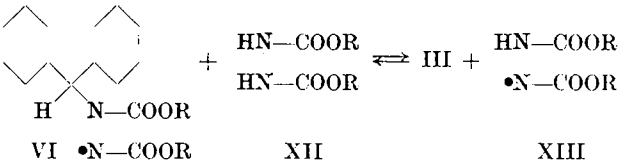
Eine Überraschung bedeutet die nicht unbeträchtliche Inhibitorwirkung des *Hydrazo-dicarbonsäure-esters*; lassen sich doch die Addukte der aromatischen Seitenkette an Azoester konstitutionell als Aralkyl-Abkömmlinge des Hydrazo-esters auffassen! Weder das Fluoren-Addukt III noch auch das Dimethylanilin-Azoester-Addukt XI vermögen die RG der Azoester-Fluoren-Addition zu beeinflussen.

---

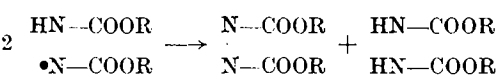
[31]) Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 44 (1920); mit K. Renn, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 628 (1922); mit S. Nathan, Liebigs Ann. Chem. **437**, 194 (1924).

[32]) H. Raeithel, Z. Lebensmittel-Unters. u. -Forschg. **95**, 246 (1952). Für die Überlassung dieser Inhibitoren bin ich Herrn Dr. R. Heiss, München, zu Dank verpflichtet.

Dieser Sonderstellung des Hydrazo-dicarbonesters kann man mit folgender Interpretation zwanglos Rechnung tragen. Das in der Kette auftretende Radikal VI setzt sich mit dem Hydrazo-ester XII in ein mobiles Gleichgewicht:



Dem Radikal XIII, der Oxydationsstufe zwischen Azo- und Hydrazo-ester, braucht man gar keine von VI abweichende Reaktivität zuschreiben. XIII kann sehr wohl durch Reaktion mit Fluoren die Kette fortsetzen; es kann aber auch — im Gegensatz zum substituierten Radikal VI — durch Disproportionierung mit einem zweiten gleichen Radikal[33]) den Abbruch der Kette herbeiführen:



Sprach die Hemmungswirkung der Chinone für eine rasche Reaktion des Fluorenyl-Radikals mit Azoester, so ermöglicht die Inhibierung mit Hydrazo ester eine nicht minder eindeutige Aussage über das RG-Verhältnis der beiden Stufen der Kette (S. 5). Wenn die seltene Wechselwirkung zweier Radikale XIII zum Zug kommt, muß die Reaktion von VI resp. XIII mit Fluoren im Sinne der Stufe b *langsam* sein. Die Vermutung, daß evtl. mit Azoester und Hydrazo-ester eine kleine Menge des Radikals XIII im Sinne obiger Gleichung im Gleichgewicht stehe, fand in den UV-Spektren keine Nahrung. In Fig. 1 ist die UV-Absorption beider Oxydationsstufen wiedergegeben; Mischungen von Azoester und Hydrazoester, auch solche mit sehr großem Überschuß letzterer Komponente, zeigen lediglich das Summenspektrum.

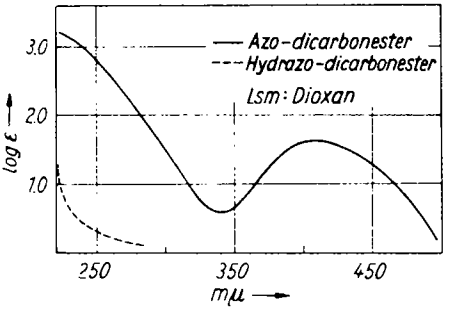
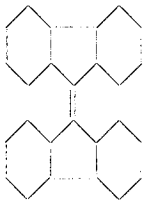


Fig. 1

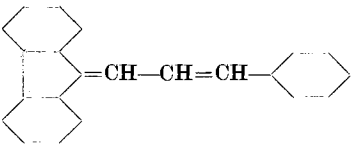
Die Inhibitorwirkung langer *konjugierter Systeme* findet ihre Ursache in der Mesomeriestabilisierung eines Radikal-Addukts. Wie

[33]) Auch die Wasserstoffübertragung von XIII auf VI führt zum Abbruch zweier Ketten.

Tab. 2 zeigt, ist das die Aldehyd-Autoxydation kräftig inhibierende Dibiphenylen-äthylen (XIV)[34]) bei unserer Reaktion dem Cinnamalfluoren (XV) unterlegen; letzteres trat mit Azo-dicarbonester im Blindversuch nicht in Reaktion.



XIV



XV

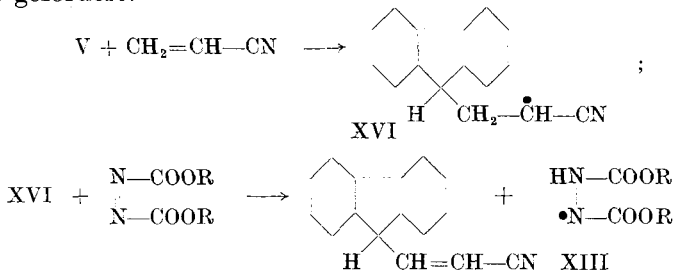
Die nur 36 kcal betragende Dissoziationsenergie macht das *Jodmolekül* zu einem wirksamen Reagens für den Kettenabbruch. Mit 14 Mol-Proc. Jod sinkt die Ausbeute am Fluoren-Addukt auf weniger als $^1/_{10}$ der thermischen Reaktion ohne Zusatz. Da Stickstoff-Radikale nicht mit Jod reagieren, beschränkt sich der Abbruch auf das Fluorenyl-Radikal, das eine rasche Homolyse der Jodmolekel auslöst; das zurückbleibende Jodatom kann die Kette nicht fortsetzen, vermag nur mit einem Partner mit ungepaartem Elektron zu reagieren.

Als Diagnostikum auf kurzlebige freie Radikale ist *Acrylnitril* wegen der Unlöslichkeit seines Polymeren und des Fehlens konkurrierender Ionen-Polymerisation besonders geeignet[35]). In der Absicht, die bei der thermischen Bildung von III aus Fluoren und Azoester auftretenden Radikale mittels Polymerisationszündung nachzuweisen, wurde ein Ansatz in Anwesenheit von Acrylnitril durchgeführt. Das Ergebnis war ein unerwartetes (Tab. 2): Mit nur 1,5% Ausbeute an III ist Acrylnitril der beste Inhibitor der ganzen Reihe! Die Komponenten incl. Acrylnitril wurden nahezu vollständig zurückgewonnen. Die Menge des Acrylnitril-Polymerisats liegt an der Nachweisgrenze. Daß das Acrylnitril die Additionskette so wirksam abzubrechen vermag, ohne daß es zu einer Anregung der Vinylpolymerisation kommt, erscheint zunächst paradox. Das bei der Anlagerung von V an Acrylnitril entstehende Radikal XVI sollte zu Wachstum und Übertragung der Polymerisationskette befähigt sein. Seine *Entwertung* bringen wir mit dem hohen Oxydationspotential des Azo-dicarbonesters in Zusammenhang. Wenn dieser dem Radikal XVI ein Wasserstoffatom entreißt, dann dürfte der Übergang des reaktiven Kohlenstoffradikals in das trägere Stickstoffradikal XIII einem *Absinken des Energiespiegels* entsprechen.

[34]) G. Wittig u. W. Lange, Liebigs Ann. Chem. **536**, 266 (1938); G. Wittig u. G. Pieper, Liebigs Ann. Chem. **546**, 142, 172 (1941); Liebigs Ann. Chem. **558**, 218 (1947).

[35]) K. Ziegler, Angew. Chem. **61**, 178 (1949).

Das Verschwinden der Radikale XIII in der Disproportionierungsreaktion wurde schon oben von der Inhibitorwirkung des Hydrazoesters gefordert.

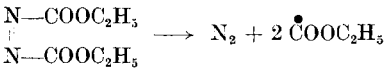


Da mit dieser Art der Radikalentwertung nur ein stöchiometrischer Umsatz an Acrylnitril verbunden ist, der Bestand an polymerisierbarer Vinylverbindung also praktisch nicht geschmälert wird, nimmt es nicht wunder, daß sich unter schärferen Bedingungen eine Polymerisation erzwingen läßt. Beim 24-stündigen Erhitzen von Azoester und Acrylnitril auf 100° wurde ein unlösliches, farbloses Pulver erhalten, dessen Analyse auf ein *Mischpolymerisat* der Komponenten im Verhältnis 2:5 hinweist. Daß für sich allein nicht polymerisationsfähige Komponenten wie hier der Azoester bei der Mischpolymerisation in wachsende Ketten eingebaut werden können, ist ein bekanntes Phänomen[36]).

Der molekulare *Sauerstoff* kann bei der Vinylpolymerisation je nach den Bedingungen eine aktivierende oder hemmende Funktion ausüben[37]). Bei der radikalischen Addition an Azoester ist die Verzögerung unverkennbar. Zwei Fluoren-Additionsversuche, ohne Lösungsmittel bei 100° mit 7,5 Stunden Reaktionszeit im Rohr durchgeführt, liefern 72 resp. 47% d. Th. an Addukt, je nachdem, ob Stickstoff oder Sauerstoff als Füllgas verwendet wurde.

3. Die Startreaktion der thermischen Adduktbildung

Wie bei der Vinylpolymerisation bietet auch hier die Startreaktion der rein thermischen, zum Addukt führenden Radikalkette noch eine gewisse Problematik. Es liegt nahe, an den präparativ noch wenig bearbeiteten *Eigenzerfall des Azo-dicarbonesters*



[36]) Th. Wagner-Jauregg, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 3213 (1930); P. D. Bartlett u. K. Nozaki, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1495 (1946); F. R. Mayo u. C. Walling, Chem. Reviews **46**, 191 (1950).

[37]) H. Staudinger u. A. Schwalbach, Liebigs Ann. Chem. **488**, 8 (1931); H. Staudinger u. E. Urech, Helv. chim. Acta **12**, 1107 (1929); L. Küchler, Polymerisationskinetik, Springer, Berlin **1951**, 147.

zu denken, der allerdings bei einer Reaktionstemperatur von 80° oder 100° noch sehr langsam sein muß. Die von R. Stollé und W. Reichert[38]) durchgeführte präparative Zersetzung des Azoesters erforderte längeres Erhitzen in siedendem Naphthalin. Der Reaktionserfolg bei geringer Startgeschwindigkeit ist an *große Kettenlängen* gebunden. Die als Kettenträger auftretenden, schon beträchtlich mesomeriestabilisierten Radikale ermöglichen tatsächlich eine hohe Kettenlänge, da eine Störung durch Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel oder dgl. nicht zu befürchten ist. Die RG der thermischen Addition der aromatischen Seitenkette an Azodicarbonester hängt stark von der Natur der aromatischen Verbindung ab (S. 17); die Anlagerung der Methylgruppe des Toluols läßt sich erst unter erheblich drastischeren Bedingungen vollständig gestalten. Mit der Annahme, daß diese *RG-Unterschiede lediglich auf solche der Kettenlänge* zurückgehen, ergibt sich kein Widerspruch zur Initiierung durch den Azoester-Zerfall. Eine Klärung ist von der präparativen und kinetischen Untersuchung dieses Eigenzerfalls des Azoesters zu erwarten. Einstweilen möchten wir noch eine zweite Möglichkeit des Kettenstarts diskutieren, eine Redoxreaktion des Azoesters mit dem Benzolhomologen, die im Bruttoschema zu Aralkyl-Radikalen neben Hydrazo-ester führt. Im Rahmen einer solchen Reaktion würde sich der erwähnte konstitutionelle Einfluß der aromatischen Komponente schon im Startakt der Radikalkette auswirken.

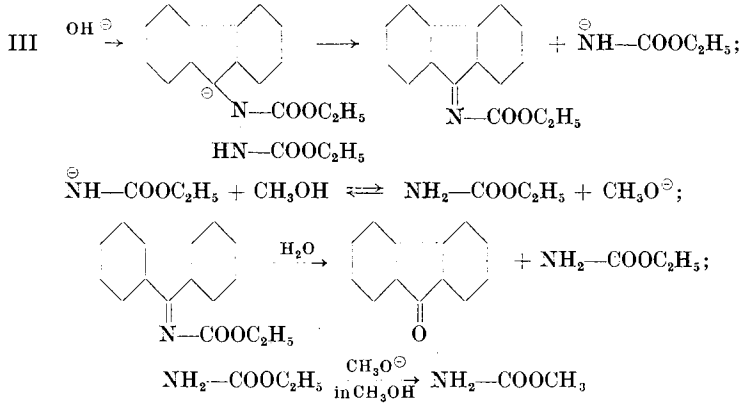
4. Reaktionen des 9-Fluoren-hydrazin-N,N′-dicarbonsäure-diäthylesters

Schon S. 4 wurde von der Spaltung des Addukts III in 9-Bromfluoren und Hydrazin berichtet. Der analogen Spaltung mit *Jodwasserstoff* folgt eine Reduktion zum Fluoren. Gegen siedende starke *Salzsäure* ist das Addukt resistent, selbst in Gegenwart von Zinn-(II)-chlorid.

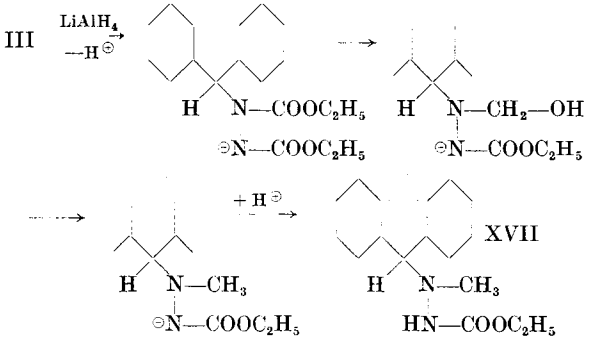
Die Einwirkung *methanolischer Kalilauge* auf III liefert *Fluorenon*. Eine Hydrolyse resp. Verdrängung des Hydrazinorestes in einer nucleophilen Substitution hätte 9-Fluorenol erwarten lassen. Die Annahme, das Fluorenol habe sich durch die im alkalischen Medium rasche Autoxydation[39]) der Isolierung entzogen, bestätigte sich nicht; auch der Versuch unter Stickstoff führte sofort zum Keton. Der Umsatz von III mit Natriumcarbonat in Methanol im Rohr bei 135° ergibt 82% d. Th. an Fluorenon. Die Isolierung von kristallisiertem *Carbaminsäure-methylester* als Ergebnis einer Spaltung und Umesterung gab einen Hinweis über den Verbleib des Wasserstoffs. Die Vermutung, daß Fluorenol und Hydrazo-ester als Primärprodukte

[38]) J. prakt. Chem. **123**, 82 (1929).
[39]) M. W. D. Cohen, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **38**, 113 (1919).

der alkalischen Spaltung entstehen und bei der anschließenden Redoxreaktion die isolierten Verbindungen liefern, erwies sich als unzutreffend; weder in neutralem, noch in alkalischem Medium tritt Fluorenol mit Hydrazo-dicarbonester in Reaktion. Man wird zwangsläufig zu folgender Deutung des Reaktionsablaufes geführt, die auch der Sonderstellung des Fluoren-Addukts — die meisten Seitenketten-Addukte liefern glatt Aralkyl-hydrazine — gerecht wird:

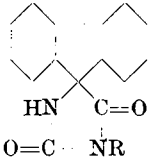


Dieser Eliminierungstyp, bei dem die leichte Öffnung der NN-Bindung des Fluoren-Addukts eindrucksvoll erscheint, trug auch zur Klärung eines aus III mit *Lithium-aluminium-hydrid* in guter Ausbeute erhaltenen Reaktionsprodukts bei. Da das Ergebnis dieser Reduktion ebenfalls mit Alkali Fluorenon gibt, kommt eine Einbeziehung des Kerns in den Reduktionsvorgang nicht in Frage. Die Summenformel weist auf die Reduktion einer Carbonestergruppe zum Methyl hin, während die zweite Estergruppe intakt blieb. Die Bromwasserstoff-Spaltung zu 9-Brom-fluoren (IV) und Methylhydrazin stützt die Konstitution im Sinne von XVII sowie den Reaktionsablauf gemäß folgendem Schema:



Die primäre *Aktiv-Wasserstoff-Reaktion* mit Lithium-aluminiumhydrid führt zum N-Anion, dessen *Mesomeriestabilisierung* den Angriff des anionischen Wasserstoffs an der äußeren Estergruppe erschwert. Die Reduktion der zweiten geht über die Stufe des Carbinols hinaus[40]), da diesem die leichte Hydrierbarkeit des Aldehyd-ammoniaks zukommt. Lithium-borhydrid vermag III nicht anzugreifen.

Bemerkenswert erscheint noch der Umsatz des Fluoren-Azoester-Addukts mit *Kaliumcyanid in Methanol* bei 130°. Die Analyse des bei 315° schmelzenden Reaktionsproduktes und seiner Acetylverbindung sowie die Molekulargewichtsbestimmung des mit Diazomethan erhaltenen Monomethyl-Derivats führen zur Formel $C_{15}H_{10}O_2N_2$. Mit der Konstitution des *Spiro-hydantoins* XVIII stimmt auch das Infrarotspektrum gut überein[41]). Die Methylierung solcher Hydantoine mit Diazo-methan am Imido-Stickstoff zu XIX steht im Einklang mit der Erfahrung[42]). Ein aus Fluorenon mit Kaliumcyanid und Ammoniumcarbonat bereitetes Präparat erwies sich mit XVIII identisch.



XVIII R = H
XIX R = CH_3

Nach der Klärung der Alkalispaltung von III (S. 13) bereitet das Verständnis der Reaktion mit Kaliumcyanid keine Schwierigkeit. Als basischer Katalysator löst Kaliumcyanid zunächst die Spaltung des Addukts in Fluorenon und Urethan aus. Die gemeinsame Einwirkung des Cyanids und des Carbaminsäure-esters führt dann auf mehrstufigem Weg in einer *modifizierten Bucherer-Bergs-Synthese*[43]) zum Biphenylen-hydantoin XVIII. Erstaunlich ist lediglich in Anbetracht der vielen Reaktionsschritte die nahezu 50-proc. Ausbeute an XVIII aus III.

Schließlich sei noch erwähnt, daß wir in der Hoffnung, das 9-Hydrazino-fluoren zu erhalten, das Addukt von Fluoren an Azo-dicarbonsäure-*dibenzylester* der katalytischen Hydrierung unterwarfen. Dabei gelangten wir jedoch zum *9-Amino-fluoren.*

[40]) F. Wessely u. M. Swoboda, Mh. Chem. **82**, 621 (1951); N. G. Gaylord, Experientia [Basel] **10**, 166 (1954).

[41]) Für die Aufnahme des IR-Spektrums danken wir Herrn Dr. U. Schiedt, Tübingen. Die Carbonylschwingung bei 5,67 μ dürfte der des Cyclopentanons (5,74 μ) entsprechen. Eine Bande bei 5,86 μ muß auf ein cyclisches *cis*-Amid zurückgehen, da die Amid-II-Bande fehlt. Die betreffende Schwingung des Pyrrolidons liegt bei 5,92 μ.

[42]) H. Biltz u. M. Kobel, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 1802 (1921).

[43]) Vgl. E. Ware, The Chemistry of Hydantoins, Chem. Reviews **46**, 422 (1950); XVIII wurde schon beschrieben von H. R. Henze u. W. H. Mc Cown, J. amer. chem. Soc. **64**, 689 (1942).

C. Die Seitenkettenaddition weiterer aromatischer Kohlenwasserstoffe

Die oben am Beispiel des Fluorens studierte Radikalkettenaddition der aromatischen Seitenkette an die NN-Doppelbindung des Azoesters erwies sich als in weiten Grenzen anwendbar. Die Einsicht in die Chemismen der Reaktion des Azoesters mit dem aromatischen Kern (Formelschema I von S. 3) und der Anlagerung der Seitenkette ermöglicht es uns, *den Eintritt des Azoesters in Kern oder Seitenkette* von Benzolhomologen *nach Belieben zu steuern*. Die präparative Bedeutung dieser Additionen sehen wir vor allem in der bequemen Synthese substituierter Hydrazine.

Tab. 3

Einfluß von Initiatoren auf die Reaktion des Azo-dicarbonsäurediäthylesters mit der aromatischen Seitenkette
Je 1,0 g Azoester und aromatische Verbindung wurden in 4 ccm Lösungsmittel rückflußgekocht

Aromatische Verbindung	Zusatz	Addukt-ausbeute in Proc. d. Th.
Toluol (8 Std. in Cyclohexan)	ohne	0
	2 × 100 mg Diacetyl-peroxyd	34
	2 × 100 mg Dibenzoyl-peroxyd	43
Toluol (8 Std. in Benzol)	2 × 100 mg Diacetyl-peroxyd	30
	2 × 100 mg Dibenzoyl-peroxyd	21
Tetralin (5 Std. in Cyclohexan)	ohne	2,3
	4 × 50 mg Dibenzoyl-peroxyd	71
Diphenyl-methan (6 Std. in Cyclohexan)	ohne	0
	4 × 50 mg Dibenzoyl-peroxyd	25

Die in der Tab. 3 wiedergegebenen Vergleichsversuche mit und ohne Initiator mögen genügen, um die *Allgemeingültigkeit des Kettenschemas*, wie es S. 5 am Beispiel des Fluorens formuliert wurde, darzutun.

Bemerkenswert sind die Wirkungsunterschiede von Diacetyl- und Dibenzoylperoxyd bei der Reaktion des Azoesters mit Toluol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Während Diacetyl-peroxyd in Cyclohexan und in Benzol den gleichen Zünderfolg entfaltet, erzielt man mit Dibenzoyl-peroxyd in Cyclohexan eine doppelt so hohe Addukt-Ausbeute wie in Benzol. Keines der Lösungsmittel kann als inert gegenüber den Radikalen des Peroxyd-Zerfalls gelten. Den Phenylradikalen aus dem Peroxyd der Benzosäure bietet sich aber im Benzol in der radikalischen Substitution des Kerns eine *bevorzugte Reaktionsmöglichkeit*[44]), der kein Kettencharakter zukommt[45]). Diese Reaktionsfolge vermindert somit in Benzol die Zahl der Kettenzündungen der Azoester-Addition.

[44]) H. Gelissen u. P. H. Hermans, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 285, 476 (1925).

[45]) Erst bei höherer Konzentration des Peroxyds macht sich ein Kettenzerfall bemerkbar; vgl. K. Nozaki u. P. D. Bartlett[23]).

Bei den Beispielen der Tab. 3 kommt die *spontane thermische Addition* noch nicht oder nur sehr wenig zum Zug. 48-stündiges Erhitzen des Azoesters mit überschüssigem Toluol auf 100° gibt nur 1%, bei 150° dagegen 59% d. Th. am Seitenketten-Addukt. Über die recht unterschiedliche Neigung der aromatischen Kohlenwasserstoffe zur thermischen Reaktion mit Azoester informiert die Tab. 4. Das unter standardisierten Bedingungen erhaltene Reaktionsprodukt wurde dabei mit Natriumsulfit vom überschüssigen Azoester befreit, das Seitenketten-Addukt durch HV-Destillation oder Kristallisation gereinigt. Bei den recht hitzestabilen aromatischen Kohlenwasserstoffen verdient die initiierte Azoester-Addition vor der erst bei höherer Temperatur erfolgenden thermischen Reaktion keinen Vorzug; die Rohprodukte der gezündeten Addition stehen infolge Verunreinigung durch Einbau des Initiators in der Qualität hinter den thermischen Addukten meist zurück.

Tab. 4

Thermische Addition der aromatischen Seitenkette

Standardansatz: 1,0 g Azoester wurde mit der dreifach-molaren Menge des frisch dest. Kohlenwasserstoffs 8 Stunden im Rohr unter Stickstoff auf 130° erhitzt

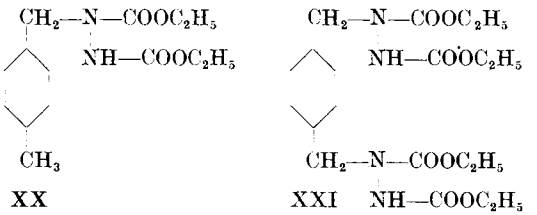
Kohlenwasserstoff	Proc. d. Th. an Addukt	Schmp. in °
Toluol	3	49
p-Xylol	11	62
Mesitylen	15	ölig
Triphenylmethan	17	178
Durol	24	78
Cumol	24	77
Äthylbenzol	50	52
p-Cymol	54	ölig
Tetralin	76	103
Inden	93	ölig
Diphenylmethan	95	94

Die weiter unten beschriebene Überführung der Seitenketten-Addukte in die freien Aralkyl-hydrazine mag als Konstitutionsbeweis genügen. Auch dort, wo sich die betreffenden Hydrazine noch nicht beschrieben fanden, zweifeln wir nicht an der Zugehörigkeit der Addukte zu den *Aralkyl-α-hydrazin-N,N'-dicarbonsäureestern*. Viele Analogien — neben der Halogensubstitution sei hier lediglich die Autoxydation der aromatischen Seitenkette angeführt — zeigen, daß die Kettenreaktion nur unter Einbeziehung der Radikale des *mesomeriestabilisierten Benzyl-Typs* glatt abläuft.

Die Ausbeuteangaben der Tab. 4 lassen sich wegen des Kettencharakters der Reaktion nicht ohne weiteres mit der Folge von

RG-Konstanten der bestimmenden Teilreaktionen in Beziehung setzen. Wir halten die Stufe b des Cyclus (S. 5), also die Reaktion des N-Radikals mit der aromatischen Verbindung, für maßgebend und nehmen an, daß es mit abnehmender RG dieser Teilreaktion *zu immer häufigerem Kettenabbruch* durch Reaktion der Kettenträger miteinander kommt; ein Abnehmen der Kettenlänge wird die Folge sein. Die Methylgruppen in den Polymethyl-benzolen tragen in erster Näherung additiv zum Gesamtumsatz bei. Das starke Ansteigen der Ausbeute des Standardansatzes beim Übergang vom Toluol zum Äthylbenzol resp. vom Xylol zum Tetralin steht mit der durch *Hyperkonjugation* verminderten Trennungsarbeit der α-CH-Bindung der aromatischen Seitenkette in Zusammenhang[46]). Die Isopropylgruppe des Cumols ist nicht etwa, wie die Gegenwart zweier aktivierender Methylgruppen erwarten läßt, der Reaktion mit Azoester geneigter; der geringere Umsatz ist vermutlich die Folge einer *räumlichen Abschirmung des Reaktionszentrums*; die verminderte Wahrscheinlichkeit des wirksamen Stoßes führt zu kürzeren Ketten[47]). Noch auffallender tritt dieses Gegeneinander zweier Effekte in der Reihe Toluol, Diphenyl- und Triphenylmethan auf. Der zunehmenden Stabilisierung des Radikals steht eine sterische Reaktionserschwerung gegenüber, die unter gleichen Bedingungen die Azoester-Addukte mit 3, 95 und 17% d. Th. entstehen läßt (Tab. 4).

Durch geeignete Wahl der Temperatur und Reaktionszeit läßt sich in allen näher untersuchten Fällen die Anlagerung des Azoesters zu einer recht vollständigen gestalten. Bei Polyalkyl-benzolen beschränkt sich die Reaktion nicht nur auf die Bildung eines 1:1-Addukts. 48-stündiges Erhitzen des Azoesters mit 1,6 Mol p-Xylol auf 150° liefert neben 67% des Monoaddukts XX noch 20% des kristallisierten Diaddukts XXI. Der Standardansatz mit Tetralin (Tab. 4) ergab neben 76% 1:1-Addukt noch 5% des Diaddukts[18]).



[46]) Vgl. C. E. H. Bawn, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1042; M. Szwarc, Chem. Reviews **47**, 75 (1950).

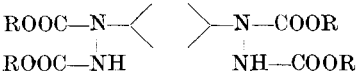
[47]) Auch bei der allerdings viel komplexeren Autoxydation der aromat. Kohlenwasserstoffe folgt die Brutto-RG nicht der Radikal-Stabilität; vgl. C. E. Frank, Chem. Reviews **46**, 155 (1950).

Ganz kurz bedarf noch die Analogie mit der Anlagerung der aromatischen Seitenkette an die entsprechend aktivierte *olefinische Doppelbindung* der Erwähnung. J. Binapfl[48]) beschrieb solche Additionen an das Maleinsäure-anhydrid bei hoher Temperatur. K. Alder und O. Wolff[49]) nahmen die Anlagerung von Hydrinden oder Tetralin an Malein-anhydrid oberhalb 250° in Gegenwart von Jod vor. Da der Inhibitor die radikalische Polymerisation unterdrücken soll, erscheint ein Radikalchemismus für die Addition der Seitenkette hier zumindest zweifelhaft[50]).

D. Die elektrophile Kernsubstitution durch Azoester

Nur zu Vergleichszwecken wurde die von R. Stollé[12]) aufgefundene Reaktion des aromatischen Kerns mit Azoester zu Arylhydrazin-N,N'-dicarbonestern auf einige Benzolhomologe ausgedehnt. Es stellte sich heraus, daß auch diese *elektrophile Substitution* mittels Azo-dicarbonester allgemeiner Anwendung fähig und in präparativem Maßstab durchführbar ist.

Schon S. 3 wurde das Schema für die durch Mineralsäure katalysierte Reaktionsfolge gegeben. Im Falle des Benzols erweist



XXII

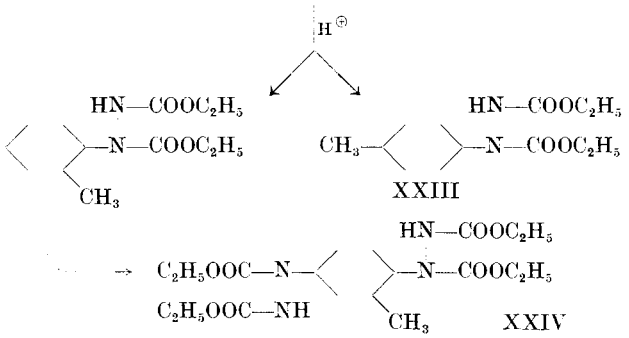
sich die elektrophile Zweitsubstitution infolge des mesomeren Effekts des ersten eingetretenen Restes als so erleichtert, daß man auch beim Arbeiten mit Benzol-Überschuß lediglich den p-Phenylen-dihydrazin-tetracarbonester isolierte[12]) (Formel XXII).

Die Reaktion des Azo-dicarbonsäure-diäthylesters mit Toluol geht unter Zusatz von konz. Schwefelsäure unter Selbsterwärmung vonstatten und ergibt ein Gemisch von Mono- und Diaddukt in vergleichbarer Menge. Das Monoaddukt, in dem nicht die Vorstufe des Diaddukts vorliegt, erweist sich als p-Tolyl-hydrazin-dicarbonsäure-ester (XXIII); die reduktive Spaltung mit Jodwasserstoff führte zu p-Toluidin. Bei dem kristallisierten Diaddukt muß es sich um den p-Toluylen-dihydrazin-tetracarbonsäure-ester XXIV handeln, da nach Reduktion und Acetylierung 2,5-Diacetamino-toluol erhalten wurde. Offensichtlich dirigiert zunächst die Methylgruppe

[48]) I. G. -Pat., Chem. Zbl. **1935**, I, 2087.
[49]) Liebigs Ann. Chem. **576**, 182 (1952).
[50]) Nach E. McHenry u. Beavers, E. P. 668574 (1952), sollen sich allerdings alkylierte Aromaten an Maleinanhydrid in Gegenwart organischer Peroxyde schon bei 80—120° addieren lassen.

des Toluols das elektrophile Agens, das Protonaddukt des Azodicarbonesters, nebeneinander in die o- und p-Position. Die o-Verbindung bietet sodann in der p-Stellung zum eingetretenen Hydra-

Toluol + Azoester



zinrest einen bevorzugten Reaktionsort für die Zweitsubstitution. Die Gesamtausbeute an Mono- und Diaddukt liegt bei 80% d. Th., wobei Erhöhung der Reaktionstemperatur die Bildung von XXIII zu fördern scheint.

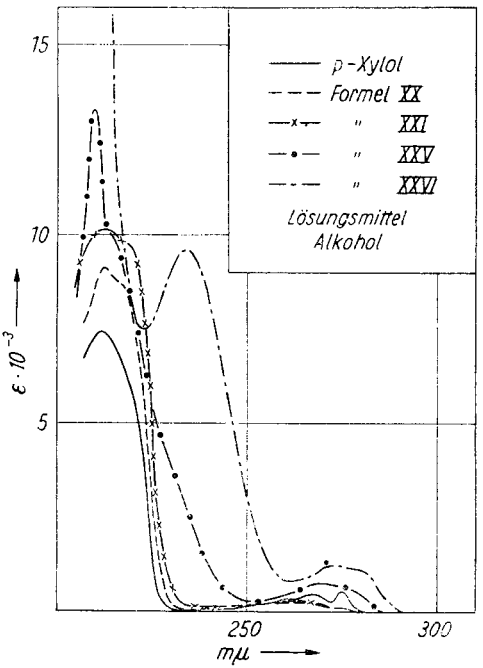
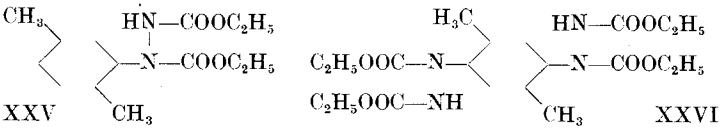


Fig. 2

Nicht minder glatt vollzieht sich unter dem Einfluß von Schwefelsäure die Reaktion mit p-Xylol zu den in 95% Ausbeute erhaltenen kristallisierten Addukten mit 1 und 2 Mol Azoester (XXV und XXVI). Daß hier der Azoester mit dem aromatischen Kern in Reaktion getreten ist, zeigt nicht nur die Verschiedenheit von den oben beschriebenen Seitenketten-Addukten, sondern auch die UV-Absorption (Fig. 2). Die Spektren der Seitenketten-Addukte stimmen, wie zu erwarten, mit dem UV-Spektrum des p-Xylols überein, wobei lediglich die beim Kohlenwasserstoff auftretende Feinstruk-

tur verlorengegangen ist. Die Kern-Addukte XXV und XXVI zeigen Kurven von anderem Habitus mit Maxima höherer Extinktion; hier finden sich die Hydrazo-dicarbonester-Reste in das konjugierte, für die Lichtabsorption verantwortliche System einbezogen.



XXV XXVI

E. Die Überführung der Azoester-Addukte in substituierte Hydrazine

Die Alkylierung des Hydrazins führt zu Gemischen verschiedener Alkylierungsstufen und erfreut sich zur Darstellung definierter Alkyl- oder Aralkyl-hydrazine keiner Wertschätzung. Durch vorausgehende Acylierung oder Aldehydkondensation pflegt man die Zahl der Reaktionsmöglichkeiten zu vermindern. Zur Darstellung des empfindlichen Benzyl-hydrazins und seiner Abkömmlinge bietet die Reduktion des Benzal-hydrazons oder Benzal-azins mit Natriumamalgam eine, wenn auch wenig ergiebige, Methode[51]).

Demgegenüber scheint uns die Synthese von Aralkyl-hydrazinen über die Azoester-Addukte der aromatischen Seitenkette *erhebliche Vorteile* zu bieten. Die aus dem bequem zugänglichen Azo-dicarbonester und der aromatischen Verbindung in guter Ausbeute erhältlichen Addukte lassen sich mit methanolischer Kalilauge unter Sauerstoff-Ausschluß in die *freien Aralkyl-hydrazine* überführen, die als Oxalate, Dibenzoyl-Derivate und Hydrazone charakterisiert wurden. Tab. 5 zeigt die wahrscheinlich noch verbesserungsfähigen Ausbeuten, die der vom Kohlenwasserstoff ausgehenden zweistufigen Hydrazin-Synthese präparative Bedeutung geben. Daß beim Cumol-

Tab. 5

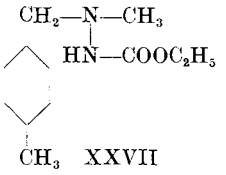
Alkalische Spaltung von Azoester-Seitenketten-Addukten

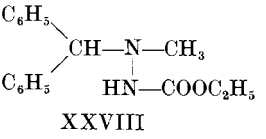
Addukt von	Aralkyl-hydrazin	Ausb. in Proc. d. Th.
Toluol	Benzyl-hydrazin	56
Äthylbenzol	α-Phenäthyl-hydrazin	61
Cumol	α-Cumyl-hydrazin	53
p-Xylol	p-Methyl-benzyl-hydrazin	82
Diphenylmethan	Benzhydryl-hydrazin	39
Fluoren	9-Fluorenyl-hydrazin	0 (S. 13)

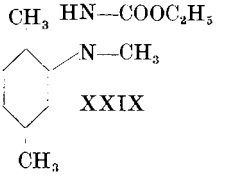
Addukt die Freilegung des noch nicht bekannten Cumyl-hydrazins von der Bildung des α-Methyl-styrols begleitet wird, erscheint nicht verwunderlich.

[51]) Th. Curtius, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2459 (1900); A. Wohl u. C. Oesterlin, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2736 (1900).

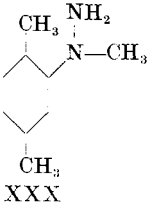
Der S. 14 beschriebenen *Reduktion* des 9-Fluorenyl-hydrazin-N,N′-dicarbonesters *mit Lithium-aluminium-hydrid* erwiesen sich nicht nur die anderen Seitenketten-Addukte, sondern auch die bei der Kernsubstitution mit Azoester entstehenden Aryl-hydrazin-dicarbonester zugänglich. Unsere vorläufigen Versuche zeigen schon, daß wir es bei dieser Reduktion einer Carbonestergruppe zum N-Methyl mit einer *allgemeinen Synthese von asymmetrischen Aralkyl-methyl- resp. Aryl-methyl-hydrazinen* zu tun haben. Als Beispiele finden sich im Versuchsteil die Reduktionen der Seitenketten-Addukte des p-Xylols und des Diphenyl-methans zu XXVII und XXVIII beschrieben.

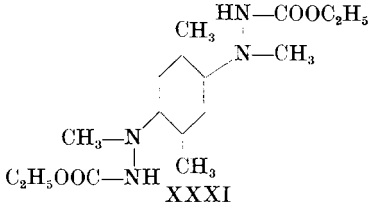

XXVII

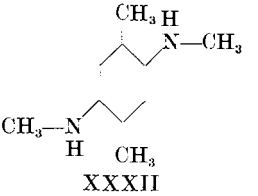

XXVIII


XXIX

Noch rascher und glatter vollzieht sich die Reduktion mit dem komplexen Hydrid an den *kerngebundenen* Hydrazoestergruppen. Das Kern-Monoaddukt des p-Xylols (XXV) liefert dabei mehr als 60% des kristallisierten Monocarbonsäure-esters XXIX. Das bei der alkalischen Hydrolyse von XXIX erhaltene sekundäre Hydrazin XXX ist zur Bildung von Hydrazonen mit Carbonylverbindungen befähigt; das kann als Konstitutionsbeweis für XXIX und allgemein für die Reduktion der *am tertiären Stickstoff befindlichen Carbonestergruppe* gelten. Das bei der analogen Reduktion des Diaddukts XXVI anfallende Dihydrazinderivat XXXI ließ sich mit Jodwasserstoff in das N,N′-Dimethyl-p-xylylen-diamin (XXXII) über-


XXX


XXXI


XXXII

führen, womit ebenfalls die Einbeziehung der „inneren" Carbonestergruppe in den Reduktionsprozeß dargetan ist. Wir beabsichtigen, die Möglichkeiten der Synthese substituierter Hydrazine über die Azoester-Addukte weiter zu erkunden.

Die Unterstützung dieser Arbeit durch eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei dankend vermerkt. Der eine von uns (F. Jakob) spricht dem Fonds der Chemischen Industrie für eine Studienbeihilfe seinen ergebenen Dank aus. Herrn Dr. E. Müller, Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, schulden wir Dank für die Überlassung des Azoesters für unsere ersten Versuche. Die Mikroanalysen wurden von Herrn H. Geyer und Frl. D. Graf ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Azo-dicarbonsäure-diäthylester: Die Oxydation des Hydrazo-dicarbonsäure-diäthylesters mit starker Salpetersäure[4]) wurde ersetzt durch die bequemere Dehydrierung mit Chlor[52]) oder Brom[53]).

Azo-dicarbonsäure-dibenzylester wurde nach Kenner und Stedman[53]) bereitet.

Fluoren und Azo-dicarbonsäure-diäthylester

Umsatzbestimmung

Um zuverlässige Ausbeutewerte zu erhalten, haben wir zunächst der Aufarbeitung Aufmerksamkeit gewidmet. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde zunächst das Lösungsmittel i. V. abgezogen, alsdann der Rückstand aus dem Mikrokölbchen rasch destilliert, wobei überschüssiger Azoester bei 104°/12 übergeht. Die Einwirkung der Komponenten bei der Destillation führte zu einer unkontrollierbaren 10- bis 15-proc. Steigerung der Addukt-Ausbeute. Eine Weiterreaktion der Komponenten bei der Aufarbeitung läßt sich durch Zusatz von Methanol verhindern; die Abtrennung des Fluorens und Azoester-Addukts III vom öligen Methoxyhydrazin-dicarbonester[6]) durch Destillation und Kristallisation erwies sich als unbefriedigend, da der im Methanol-Addukt gelöste Anteil von III schwer erfaßbar ist.

Es erwies sich als zweckmäßig, nach Ablauf der Standardzeit den Azoester-Überschuß mit Natriumsulfit zu reduzieren und in die wäßrige Phase überzuführen. Die Trennung von Fluoren und Addukt III gelingt durch abwechselnde Kristallisation aus Cyclohexan und Methanol. Fluoren ist leicht löslich in Cyclohexan, schwer in Methanol; die Löslichkeiten von III verhalten sich umgekehrt. Aus der Natriumsulfit-Lösung läßt sich nach Ansäuern mit Salzsäure und Sättigung mit Natriumchlorid der Hydrazin-dicarbonsäure-diäthylester aussalzen; die quantitative Erfassung gelingt so jedoch schwerlich.

Reaktionen unter Standard-Bedingungen

a) Ohne Zusatz. 1,00 g Azo-dicarbonester und 1,00 g schmelzpunktreines Fluoren wurden in 4,0 ccm reinem, sorgfältig von Olefinen und Peroxyden befreitem Cyclohexan gelöst und in einem Schliffkölbchen unter Rückfluß 4 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach raschem Abkühlen und Versetzen mit 20 ccm Cyclohexan schieden sich beim Stehen im Kühlschrank farblose Kristalle vom Schmp. 149—151° ab; es handelt sich um den größten Teil des Addukts. Beim Ausschütteln der Mutterlauge mit starker wäßriger Natriumsulfitlösung verschwand die gelbe Lösungsfarbe nahezu vollständig. Aus der gewaschenen Lösung wurde das Cyclohexan abdestilliert, der Rückstand in heißem Methanol aufgenommen. Beim Erkalten kristallisierte schon recht reines

[52]) N. Rabjohn, Org. Syntheses **28**, 58 (1948); E. Müller u. S. Petersen, Angew. Chem. **63**, 18 (1951).

[53]) J. chem. Soc. [London] **1952**, 2089.

Fluoren vom Schmp. 113—114° aus. Nach dem Absaugen wurde die methanolische Lösung zur Trockne gebracht und mit dem Rückstand der Benzol-Cyclohexan-Mutterlauge, aus der die oben erwähnte Addukt-Fraktion umgelöst wurde, vereinigt. Nach Aufkochen mit wenig Cyclohexan erhielt man in der Kälte eine zweite Fraktion des Addukts. Nach Vertreiben des Lösungsmittels und Anreiben mit Methanol wurde analog eine zweite Fluoren-Fraktion erhalten. Insgesamt wurden 240 mg Fluoren-Addukt und 872 mg Fluoren isoliert. Das entspricht 11,7 % d. Th. und 87% d. Th., bezogen auf das in geringem Überschuß befindliche Fluoren. Die Bilanz verrät schon einen sehr glatten Ablauf der Reaktion; die Mutterlauge enthielt keinerlei Ölanteile.

Das Addukt ist unzersetzt hochvakuumflüchtig und läßt sich aus Benzol-Cyclohexan zu farblosen Stäbchen vom Schmp. 151—152° [54]) umlösen und gibt eine tiefblaue Halochromie mit konz. Schwefelsäure.

$C_{19}H_{20}O_4N_2$ (340,37)	Ber. C 67,04	H 5,92	N 8,23
	Gef. » 66,54	» 6,02	» 8,36

Die Ausbeuten konnten bei Wiederholung in engen Grenzen reproduziert werden. Der Standardansatz lieferte *nach 24 Stunden Reaktionszeit* 890 mg reines Addukt (43,4% d. Th.) neben 550 mg zurückgewonnenen Fluorens (55,0%).

Bei den Versuchen mit Initiatoren und Inhibitoren verhinderten diese Fremdstoffe oder ölige Reaktionsprodukte eine entsprechend vollständige Aufarbeitung von Addukt und Fluoren. Hier seien nur wenige Beispiele herausgegriffen, bei denen weitere Reaktionsprodukte gefaßt wurden oder die Aufarbeitung einer Variation bedurfte.

b) Mit Benzoyl-peroxyd. Ein Normalansatz wurde mit 4 × 200 mg Dibenzoylperoxyd 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Die erste Charge des Initiators führte zu starker Farbaufhellung der orangeroten Azoester-Lösung, der auf weiteren Peroxyd-Zusatz hin eine Farbvertiefung folgte. Der Reaktionslösung, aus der das Addukt nicht spontan auskristallisierte, ließ sich mit Natronlauge 0,55 g Benzoesäure entziehen. Aus dem bei 170—240°/0,0001 übergehenden Anteil konnten 60 mg farbloser Kristalle vom Schmp. 238—239° erhalten werden, die mit einem aus Fluoren und Bleiglätte bereiteten Präparat von Dibiphenylen-äthan (VIII)[55]) keine Depression gaben. Darüber hinaus wurden wie üblich 830 mg III und 255 mg Fluoren isoliert.

c) Mit Phenyl-azo-triphenyl-methan. Nach 4-stündigem Kochen eines Normalansatzes unter Zusatz von 220 mg des genannten Radikalbildners war keine Aufhellung der Reaktionslösung eingetreten. Nach der Behandlung mit Natriumsulfit und Abtrennung des Fluoren-Addukts aus Cyclohexan blieben beim Auskochen des Mutterlaugen-Rückstandes mit Methanol 40 mg farbloser Kristalle zurück, die nach Umlösen aus wenig Cyclohexan bei 219—225° unter Verfärbung schmolzen. Die Analyse kommt der Formel VII nahe.

$C_{32}H_{24}$ (408,51)	Ber. C 94,08	H 5,92	
	Gef. » 93,08	» 5,68	

Daneben ergab der gleiche Ansatz 160 mg III und 840 mg Fluoren. Ein zweiter Ansatz, dem 6 × 50 mg Phenyl-azo-triphenyl-methan zugesetzt wurden, gestattete die Isolierung von 120 mg des als Trityl-fluoren angesprochenen Körpers.

d) Mit p-Benzo-chinon. Nach 24-stündiger Reaktionszeit in Gegenwart von 150 mg des Inhibitors wurde die orangerote Lösung mit Natriumsulfit-Lösung durchgeschüttelt, wobei nicht nur der Azoester reduktiv entfernt wurde, sondern

[54]) Die Schmelzpunkte dieser Arbeit sind unkorrigiert.

[55]) C. Graebe u. H. Stindt, Liebigs Ann. Chem. **291**, 1 (1896).

auch das Chinon über Zersetzungsprodukte vom Huminsäure-Typ in die wäßrige Phase ging. Die weitere Aufarbeitung erfolgte ohne Schwierigkeit und gab 210 mg Fluoren-Addukt neben 885 mg Fluoren. Analog wie Benzochinon wurde auch Chloranil aus der hier leuchtend roten Reaktionslösung entfernt.

e) Mit Hydrazo-ester. Nur ein Teil der 200 mg des bei 131—132° schmelzenden Hydrazo-dicarbonsäure-diäthylesters ging beim 24-stündigen Kochen des Normalansatzes in Lösung. Nach Absaugen des in kaltem Cyclohexan unlöslichen Inhibitors wurde wie üblich aufgearbeitet; 180 mg Hydrazo-ester, 290 mg Addukt und 845 mg Fluoren wurden isoliert.

f) Mit n-Propyl-gallat. Der mit 150 mg Gallussäure-n-propyl-ester (Schmp. 147—147,5°) durchgeführte Ansatz zeigte einen braunen Niederschlag, der beim Ausschütteln mit Natriumsulfit in die wäßrige Phase ging. Aus der Cyclohexan-Phase ließen sich 150 mg Addukt und 885 mg Fluoren isolieren.

Auch schon beim Kochen von Propyl-gallat mit Azoester allein in Cyclohexan hatte sich nach 24 Stunden eine braunrote Fällung ausgeschieden. Die Aufarbeitung durch Destillation und Kristallisation gab 750 mg Azoester zurück neben 175 mg Hydrazo-dicarbonester.

g) Mit 2,4,6-Tri-tert.butyl-phenol. Der Inhibitor ließ sich als alkaliunlösliches Krypto-phenol nicht aus der Reaktionslösung ausziehen. Das subst. Phenol kristallisierte aus allen untersuchten Lösungsmitteln gemeinsam mit dem Fluoren-Addukt. Die Summe der beiden Stoffe betrug 640 mg; 655 mg Fluoren wurden zurückisoliert. Die nach Abzug des Inhibitor-Einsatzes verbleibende Adduktmenge von 440 mg (21,5% d. Th.) kann als unterer Schwellenwert gelten.

h) Mit Dibiphenylen-äthylen. Der in der Löslichkeit dem Fluoren ähnliche Inhibitor konnte von diesem glatt durch HV-Destillation aus dem Mikroölbchen abgetrennt werden. Isoliert wurden 580 mg Fluoren-Addukt, 685 mg Fluoren und 180 mg des roten Inhibitors (von 200 mg Einsatz).

i) Reaktionen unter Stickstoff und unter Sauerstoff. Je 1,00 g Azoester und Fluoren, beide frisch destilliert, wurden unter Glühlampen-Stickstoff eingeschmolzen und 7,5 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung des hellorange gefärbten, kristallinen Rohrinhalts führte zu 1,40 g Fluoren-Addukt neben 315 mg Fluoren. Ein gleichartiger Ansatz mit 40 Stunden Reaktionszeit gab 1,83 g Fluoren-Addukt, was einem 94-proc. Umsatz des Azoesters entspricht.

In einem Parallel-Versuch wurden die Komponenten unter Sauerstoff 7,5 Stunden erhitzt, wobei 915 mg Addukt und 540 mg Fluoren anfielen.

k) Mit Acryl-nitril. α) Ein mit 1 ccm frisch destilliertem Acryl-nitril beschickter Standardansatz blieb während der 24-stündigen Kochzeit klar und zeigte keine Verfärbung. Nach Abziehen des Cyclohexans und Acryl-nitrils ergab die übliche Aufarbeitung 965 mg Fluoren zurück bei nur 30 mg Addukt.

β) Beim Kochen von Acryl-nitril mit Azoester in Cyclohexan wurden nach 24 Stunden die Startmaterialien zurückgewonnen; sehr kleine Mengen von Hydrazo-ester und Polymerem wurden isoliert.

γ) 1 ccm Acryl-nitril und 1 g Azoester wurden im Rohr 24 Stunden auf 100° erhitzt. Das resultierende glasklare, orangefarbene Harz ist in Benzol praktisch unlöslich. Beim Kochen in Methanol wurden 1,43 g Polymerisat als farbloses, unlösliches Pulver mit den Schmelzgrenzen 150—180° erhalten. Da die Orangefärbung in sied. Methanol verschwand, rührte sie offensichtlich von unverbrauchtem Azoester her. Aus der methanolischen Mutterlauge nach Abdestillieren des Methanol-Azoester-Addukts hinterblieben 15 mg eines löslichen Polymerisats vom Schmp. 120—140°. Die Analyse des unlöslichen Anteils spricht für ein Mischpolymerisat von Acryl-nitril und Azoester im Verhältnis 5:2.

$(C_{27}H_{35}O_8N_9)$	Ber.	C 52,85	H 5,75	N 20,55
	Gef.	» 53,06	» 5,77	» 20,18

δ) Je 1 g Azoester und Fluoren wurden mit 1 ccm Acryl-nitril im Rohr 40 Stunden auf 100° gehalten. Beim Aufnehmen in Benzol blieben 335 mg Mischpolymerisat vom Schmp. 160—190° zurück; aus dem gelösten Anteil wurden 410 mg Fluoren-Addukt, 585 mg Fluoren und 15 mg Hydrazo-ester erhalten.

Reaktionen des Fluoren-Azoester-Addukts

a) Spaltung mit Bromwasserstoff

1,0 g Fluoren-Addukt wurde mit 3 ccm Bromwasserstoffsäure (d 1,76) und 3 ccm Eisessig unter Zusatz von etwas rotem Phosphor 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der heiß filtrierten, rotbraunen Lösung schieden sich beim Erkalten Kristalle neben dunklem Öl ab. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge wurden die dicken Polyeder mechanisch abgetrennt und aus Eisessig umgelöst: 430 mg Kristalle, die in Wasser leicht löslich waren, ionisches Brom enthielten und starkes Reduktionsvermögen zeigten. Der Zers.-Punkt von 199° stimmte mit der Lit.-Angabe[56]) für das Hydrazin-dihydrobromid überein. Umlösen aus Methanol führte zu dem bei 86—87° schmelzenden, farblosen Mono-hydrobromid des Hydrazins (Lit. 84,5°)[57]).

N_2H_5Br (112,97) Ber. H 4,46 Gef. H 4,52

Der obenerwähnte Ölanteil wurde mit dem Niederschlag, der sich beim Versetzen der Eisessiglösung mit Wasser ausschied, vereinigt und mit Benzol ausgekocht. Nach HV-Destillation des gelösten Anteils fielen 210 mg noch mit etwas Öl durchsetzten 9-Brom-fluorens an; beim Umkristallisieren aus wenig Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 102—103°, ohne Depression mit einem authent. Präparat[58]).

b) Reduktive Spaltung mit Jodwasserstoff

1,0 g Fluoren-9-hydrazin-N,N′-dicarbonsäure-diäthylester wurden mit 0,2 g rotem Phosphor in 4 ccm Eisessig und 2 ccm konstantsied. Jodwasserstoffsäure unter Rückfluß gekocht. Nach Eingießen in 20 ccm Wasser wurde abgesaugt, der Niederschlag mit heißem Methanol ausgezogen; nach Einengen schieden sich aus der methanolischen Lösung 410 mg Fluoren aus.

c) Reaktion mit Alkali

Beim Erwärmen des Fluoren-Addukts mit 10-proc. methanolischer Kalilauge setzte schon nach wenigen Minuten Gelbfärbung ein. Eingießen in Wasser nach 4 Stunden Kochdauer gab in guter Ausbeute Fluorenon vom Schmp. 84°.

Über das zweite Spaltprodukt informiert folgender Versuch: 3,00 g III wurden mit 1,5 g Natriumcarbonat und 15 ccm Methanol im Einschmelzrohr 6 Stunden auf 135° erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte aus der gelben Lösung auf den Zusatz von 15 ccm Wasser hin das Fluorenon aus. Nach scharfem Absaugen und Waschen mit Wasser lieferte die Destillation i. V. 1,30 g Fluorenon vom Schmp. 82—83° (82% d. Th.). Das wäßrig-methanolische Filtrat wurde eingeengt, mit Eisessig genau neutralisiert und mit Äther 70 Stunden perforiert. Vorversuche hatten nämlich gezeigt, daß das Verteilungs-Gleichgewicht des Methyl-carbaminats sehr ungünstig liegt. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand unter Normaldruck destilliert. Die bei 180—195° übergehende farblose Flüssigkeit erstarrte beim Erkalten kristallin: 0,63 g Carbaminsäure-methylester vom Schmp. 53—54°, 48% d. Th. entsprechend, bezogen auf die Bildung von 2 Mol Ester aus 1 Mol Addukt. Nach Umlösen des Destillats aus Benzol-Cyclohexan gaben die farblosen Nadeln des Methyl-carbaminats vom Schmp. 54—55° mit einem authent. Präp. keine Depression.

---

[56]) Th. Curtius u. H. Schulz, J. prakt. Chem. (2) **42**, 535 (1890).
[57]) E. C. Gilbert u. A. W. Cobb, J. Amer. chem. Soc. **57**, 39 (1935).
[58]) G. Wittig u. F. Vidal, Ber. dtsch. chem. Ges. **81**, 368 (1948).

Eine Probe von Carbaminsäure-äthylester wurde zur Kontrolle in Methanol mit Natriumcarbonat bei 130° zum Methyl-ester umgeestert.

Erhitzen von reinem Fluorenol mit Hydrazo-ester in methanolischer Lösung mit und ohne Zusatz von Natriumcarbonat führte bei 135° nicht zu einem Umsatz.

d) Umsetzung mit Kaliumcyanid in Methanol

1,00 g Fluoren-9-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthylester wurden mit 1,4 g Kaliumcyanid in 10 ccm Methanol 6 Stunden im Einschlußrohr auf 130° erhitzt. Die beim Ansäuern mit 2n-Schwefelsäure erhaltene Fällung wurde nach dem Trocknen mit viel Äthanol ausgekocht. Nach Einengen und Erkalten schieden sich 0,34 g farblose Nadeln aus, die sich gegen 315° [54]) zu zersetzen begannen. Zur Analyse wurde mehrfach aus viel Äthanol umgelöst. Es handelt sich um das in 46% d. Th. angefallene Hydantoin XVIII.

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ (250,25)	Ber.	C 71,99	H 4,03	N 11,20
	Gef.	» 71,99	» 4,18	» 11,20

Die UV-Absorption entspricht praktisch der des Fluoren-Gerüsts. Die Verbindung löst sich in Natronlauge. Die geringe Löslichkeit in Campher und Exalton erlaubte eine Molgew.-Bestimmung nicht.

Methylderivat. 0,25 g wurden feingepulvert und in der methanolischen Suspension mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, wobei sofort die Reaktion einsetzte. Nach mehrfacher Zugabe neuen Diazo-methans ging der Bodenkörper ganz in Lösung. Nach Einengen erhielt man aus kleinem Volumen Methanol 0,21 g Kristalle vom Schmp. 214—225°, die nach mehrfachem Umlösen aus Benzol-Cyclohexan bei 232,5° schmelzen.

$C_{16}H_{12}O_2N_2$ (264,27)	Ber.	C 72,71	H 4,58	N 10,60
	Gef.	» 72,93	» 4,61	» 10,63

Molgew. nach Rast (Campher) 244.

Acetylderivat. 0,26 g Hydantoin wurden mit 2 ccm Acetanhydrid 2 Stunden rückflußgekocht und i. V. vom Überschuß des Agens befreit. Aus abs. Alkohol farblose Drusen vom Schmp. 277—278°, deren Analyse auf ein Mono-acetyl-Derivat stimmt.

$C_{17}H_{12}O_3N_2$ (292,28)	Ber.	C 69,85	H 4,14	N 9,59
	Gef.	» 69,87	» 4,43	» 9,75

Bei der *Synthese des Vergleichspräparats* folgten wir dem Bucherer-Bergs-Verfahren in der Arbeitsweise von H. R. Henze und L. M. Long [59]). 0,85 g Fluorenon wurden in 6 g Acetamid mit 0,23 g Kaliumcyanid und 0,72 g Ammoniumcarbonat im Rohr 6 Stunden auf 130° erhitzt. Nach Digerieren mit Wasser und Ansäuern mit Salzsäure wurde abgesaugt, das Hydantoin alsdann vom Fluorenon-Überschuß durch Lösen in 5-proc. Natronlauge befreit. Die Eigenschaften des Hydantoins zeigen die Identität mit der oben aus III erhaltenen Verbindung.

Wenn der S. 15 beschriebene Mechanismus der Hydantoinbildung zutreffend ist, sollte auch das Gemisch von Fluorenon und Methyl-carbaminat zu dieser Substanz führen. 0,5 g Fluorenon, 0,25 g Carbaminsäure-aethylester und 0,70 g Kaliumcyanid, in 5 ccm Methanol auf 130° erhitzt, lieferten 185 mg des Spirohydantoins XVIII. Selbst der Ersatz des Urethans gegen Hydrazo-dicarbonester erlaubte noch die Bildung des Hydantoins.

e) Reduktion mit Lithium-aluminium-hydrid

2,00 g Fluoren-Addukt (5,88 mMol) in 150 ccm abs. Äther wurden unter Rühren und Rückflußkochen in 7,5 ccm einer 1,3 m-ätherischen $LiAlH_4$-Lösung (9,75 mMol) einfließen gelassen. Anschließend wurde noch 15 Min. gerührt, dann

[59]) J. Amer. chem. Soc. **63**, 1941 (1941).

mit 1 ccm Wasser und 2,5 ccm 2n-Natronlauge versetzt. Nach halbstündigem Stehen wurde das anorgan. Material abgesaugt und noch einmal mit Äther ausgekocht. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein blaßgelbes Öl, das aus Benzol-Cyclohexan kristallisierte. Unter Aufarbeitung der Mutterlauge 1,25 g vom Schmp. 101—103° (77% d. Th.). Das aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisierte Analysenpräparat schmolz bei 103—104°.

$C_{17}H_{18}O_2N_2$ (282,33) Ber. C 72,32 H 6,43 N 9,92
Gef. » 72,14; 72,52 » 6,21; 6,64 » 9,87; 9,88

Das Reduktionsprodukt erwies sich als stabil gegen Acetanhydrid. Die Einwirkung methanolischer Kalilauge gab Fluorenon. Der konstitutionellen Sicherung diente die Reaktion mit *Bromwasserstoff:* 0,85 g Subst. wurde mit je 2,5 ccm Eisessig und rauch. Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von wenig Phosphor 6 Stunden gekocht. Nach Entfernung des Phosphors wurde i. V. eingeengt und der dunkle Rückstand mit Methylenchlorid angerieben: Farbl. Kristalle von *N-Methyl-hydrazonium-bromid,* die gegen 70° schmelzen und aus abs. Aethanol umgelöst wurden. Beim Erwärmen mit Benzoylchlorid in abs. Benzol in Gegenwart von trokkener Soda erhielten wir das *Dibenzoyl-methyl-hydrazin* in farblosen, bei 144—145° (Lit. 143°)[60]) schmelzenden Säulen, identisch mit einem Vergleichspräparat.

$C_{15}H_{14}O_2N_2$ (254,28) Ber. C 70,85 H 5,55 N 11,02
Gef. » 70,98 » 5,37 » 10,88

Fluoren und Azo-dicarbonsäure-dibenzylester

2,0 g Azo-dibenzyl-ester (Schmp. 46—47°) und 1,20 g Fluoren wurden unter Stickstoff 25 Stunden auf 100° erhitzt. Das feste Reaktionsprodukt wurde in wenig Methylenchlorid gelöst. Nach Versetzen mit Cyclohexan schieden sich farblose Kristalle vom Schmp. 160—162° ab. Unter Aufarb. der Mutterlauge 2,79 g an Fluoren-9-hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-dibenzylester, gleich 90% d. Th.: nach Umlösen aus Benzol Nadeln vom Schmp. 166°.

$C_{29}H_{24}O_4N_2$ (464,50) Ber. C 74,98 H 5,21 N 6,03
Gef. » 75,01 » 5,51 » 6,21

Katalytische Hydrierung. Die Lösung von 1,0 g Addukt in 25 ccm Äthanol wurde unter Zusatz von 0,28 g Oxalsäure und 0,25 g Palladiumschwarz im Wasserstoffstrom 5 Stunden lang unter Rückflußkochen hydriert. Nach Abdekantieren wurde der Rückstand mit Alkohol ausgekocht. Nach Einengen und Versetzen der Mutterlauge mit Äther wurden insgesamt 0,23 g farbloser Kristalle erhalten, die nach Umlösen aus viel Äthanol bei 204° unter Gasentwicklung schmolzen. Es handelt sich um das *Oxalat des 9-Amino-fluorens.* Ausbeute 47% d. Th.

$C_2H_2O_4 + 2\,C_{13}H_{11}N$ (452,49) Ber. C 74,32 H 5,35 N 6,19
Gef. » 73,70 » 5,94 » 6,31

Die aus dem Oxalat freigesetzte Base gab mit Essigsäureanhydrid das *9-Acetamino-fluoren,* das nach Umlösen aus Essigester bei 262—262,5° unter Braunfärbung schmolz. Identisch mit einem aus Fluorenon-oxim mit Zink und Eisessig erhaltenen Vergleichspräparat[61]).

Toluol und Azo-dicarbonsäure-diäthylester

a) Die thermische Addition

Je 1,00 g Azoester und Toluol wurden im Rohr unter Stickstoff 48 Stunden auf 140—150° gehalten. Das noch gelbe Reaktionsprodukt wurde nach Aufnehmen in Benzol mit konz. Natriumsulfit-Lösung ausgeschüttelt und nach

[60]) G. v. Brüning, Liebigs Ann. Chem. **253**, 12 (1889); A. Michaelis u. E. Hadanek, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3289 (1908) gaben Schmp. 145° an.

[61]) C. K. Ingold u. C. L. Wilson, J. chem. Soc. [London] **1933**, 1499; J. Schmidt u. H. Stützel, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1250 (1908), gaben den Schmp. d. Acetylderivats mit 260—261° an.

Waschen mit Wasser eingedampft. Bei der HV-Destillation aus dem Mikrokölbchen ging bei 125—140°/0,005 0,90 g eines farblosen Öls über, in dem das Seitenketten-Addukt vorliegt (59% d. Th.). Bei 180—200°/0,005 konnten noch 0,33 g hellgelbes zähes Öl übergetrieben werden, dessen Untersuchung noch aussteht. Der bei der Fraktionierung des Addukts bei 130—135°/0,005 übergehende Anteil wurde analysiert.

$C_{13}H_{18}O_4N_2$ (266,29)	Ber.	C 58,63	H 6,81	N 10,52
	Gef.	» 58,00	» 6,96	» 10,68

Nach längerem Stehen erstarrte das Toluol-Addukt zu einem farblosen Kristallbrei, dessen Leichtlöslichkeit das Umkristallisieren erschwerte. Schmp. 47—49°.

Beim Standardansatz der Tab. 4 wurde 1,00 g Azoester mit der dreifachmolaren Menge frisch dest. Toluol, nämlich 1,59 g, unter Reinstickstoff eingeschmolzen und 8 Stunden auf 126—130° erhitzt. Die Aufarbeitung wie oben lieferte 38 mg Addukt, das beim Animpfen erstarrte. Ausbeute 2,5% d. Th.

b) Die initiierte Anlagerung

α) Ein *Standardansatz* aus 1,0 g Azoester, 1,0 g Toluol und 4 ccm Cyclohexan wurde 8 Stunden rückflußgekocht. Bei der Aufarbeitung wurde der gesamte Azoester zurückgewonnen.

β) Einem gleichartigen Ansatz wurden zu Beginn und nach 4 Stunden je 100 mg reines *Diacetyl-peroxyd* zugesetzt. Nach 8 Stunden Reaktionszeit reduzierten wir den unverbrauchten Azoester mit Natriumsulfit und zogen das Lösungsmittel ab. Bei 115—125°/0,0005 gingen 512 mg = 33,5% d. Th. an Seitenketten-Addukt über. Die weiteren S. 16 beschriebenen Versuche zur gezündeten Anlagerung wurden analog aufgearbeitet.

c) Säurekatalysierte Anlagerung an den Kern

Schon R. Stollé u. K. Leffler[12]) beschrieben ein harziges Addukt, dessen alkalische Spaltung p-Tolyl-hydrazin ergab.

Unter dem Einfluß von konz. Schwefelsäure vereinigen sich die Komponenten in exothermer Reaktion. Die Reaktion ließ sich durch Unterschichten mit Schwefelsäure mäßigen, wobei sich die Umsetzung lediglich auf die Grenzfläche beschränkt.

10,0 g Toluol und 5,0 g Azoester wurden mit 5 ccm 96-proc. Schwefelsäure vorsichtig unterschichtet und im verschlossenen Kölbchen bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach 5 Tagen war die Toluolschicht entfärbt, die Schwefelsäurephase dagegen tief braunrot. Nach Aufgießen auf Eis wurde neutralisiert, in Benzol aufgenommen und nach Abziehen des Lösungsmittels im Hochvakuum destilliert. Aus dem Mikrokölbchen gingen bei 115—125°/0,0001 2,90 g eines farblosen Öls über, dem bei 200—240°/0,0001 noch 2,70 g eines roten, harzig erstarrenden Öls folgten. Bei der ersten Fraktion handelte es sich um das schwer zu reinigende *Kern-Monoaddukt* XXIII, das nach einer weiteren Destillation analysiert wurde.

$C_{13}H_{18}O_4N_2$ (266,29)	Ber.	C 58,63	H 6,81	N 10,52
	Gef.	» 57,42	» 6,59	» 10,74

Die schwerflüchtige Fraktion kristallisierte beim Anreiben mit Benzol durch und zeigte nach Umlösen aus diesem Solvens den Schmp. 191,5—192,5°. Die Analyse beweist das Vorliegen des *Kern-Diaddukts* XXIV.

$C_{19}H_{28}O_8N_4$ (440,45)	Ber.	C 51,81	H 6,41	N 12,72
	Gef.	» 51,48	» 6,17	» 12,61

Die Rohausbeuten an Mono- und Diaddukt entsprechen 38 resp. 43% d. Th., bezogen auf Azoester.

Ein zweiter Ansatz gleicher Größe wurde nach Zusatz des sauren Katalysators geschüttelt, wobei die exotherme Reaktion zum leichten Sieden führte. Schon nach kurzer Zeit wurde die Toluolschicht farblos. Die Aufarbeitung nach 3 Stunden gab 4,25 g Monoaddukt (56% d. Th.) und 1,45 g Diaddukt (23% d. Th.).

Konstitutionsbeweis des p-Tolyl-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthylesters: 0,5 g wurden mit je 2 ccm Eisessig und Jodwasserstoffsäure (d 1,7) unter Phosphorzusatz 1 Stunde rückflußgekocht und nach dem Eingießen in 50 ccm siedendes Wasser filtriert. Nach dem Ausschütteln mit Benzol wurde die saure Lösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Aus dem destillierten Rückstand der Ätherlösung erhielten wir nach dem Umsetzen mit Acetanhydrid das kristallisierte *Acet-p-toluidid*. Nach Umlösen aus Benzol Schmp. 146—146,5°; ohne Depression in der Mischung mit einem Vergleichspräparat.

Reduktive Spaltung des Toluol-Kern-Diaddukts. Nach Behandlung mit Jodwasserstoffsäure wie oben wurde das basische Reaktionsprodukt in Benzol aufgenommen und mit Acetanhydrid aufgekocht. Nach Vertreiben des Lösungsmittels i. V. erhielt man aus dem Rückstand beim Anreiben mit Benzol eine kleine Menge nahezu farbloser Kristalle, die sich im Schmp. und Mischschmp. mit einem bei 213,5—214,5° schmelzenden Vergleichspräparat von 2,5-Diacetaminotoluol identisch erwiesen.

p-Xylol und Azo-dicarbonsäure-diäthylester

a) Thermische Addition

Je 1,0 g Azoester und p-Xylol wurden 48 Stunden unter Stickstoff auf 150° erhitzt. Das nahezu farblose Reaktionsprodukt wurde durch HV-Destillation aufgearbeitet. Bei 135—150°/0,005 gingen 1,08 g eines farblosen zähen Öls über, das vollständig durchkristallisierte und sich als schon recht reines Seitenketten-Monoaddukt XX erwies. In der zweiten, bei 200—230°/0,005 als hellgelbe, glasige Masse übergehenden Fraktion liegt das Diaddukt XXI vor, das beim Anreiben mit Benzol kristallisierte.

Der in 67 Proc. Rohausbeute erhaltene *p-Methyl-benzyl-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthylester* zeigte nach Umlösen aus Cyclohexan den Schmp. 61,5—62,5°.

$C_{14}H_{20}N_2O_4$ (280,32)	Ber.	C 59,98	H 7,19	N 9,99
	Gef.	» 59,90	» 7,19	» 10,26

Das mit 20% d. Th. Rohausbeute angefallene *Seitenketten-Doppeladdukt* wies nach Umkristallisieren aus Benzol den Schmp. 150—150,5° auf.

$C_{20}H_{30}O_8N_4$ (454,47)	Ber.	C 52,85	H 6,65	N 12,33
	Gef.	» 52,74	» 6,61	» 12,45

Der Standardansatz der Tab. 4 mit 1,0 g Azoester und 1,83 g p-Xylol bei 130° lieferte 0,172 g farbloses Öl vom Sdp. 135—140°/0,0002, das nach Animpfen kristallin erstarrte und Schmp. 55—58° zeigte; 11% d. Th. rohes Monoaddukt.

b) Reaktion unter Schwefelsäure-Katalyse

2,18 g Azoester und 4,31 g p-Xylol wurden mit 2 ccm Schwefelsäure versetzt; die durch Schütteln in Gang gebrachte Reaktion war nach etwa 15 Min. abgeschlossen. Nach Abdekantieren des Xylolüberschusses wurde mit Eiswasser digeriert, wobei das hellbraune Öl kristallin erstarrte. Nach Auswaschen mit Wasser und Trocknen i. V. erhielten wir 3,26 g Rohprodukt. Beim mehrfachen Ausziehen mit sied. Benzol ging das Kern-Monoaddukt XXV in Lösung und kristallisierte aus dem eingeengten Extrakt nach Zusatz von Cyclohexan; 1,43 g *p-Xylyl-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthylester* vom Schmp. 107—108°.

$C_{14}H_{20}O_4N_2$ (280,32)	Ber.	C 59,98	H 7,19	N 9,99
	Gef.	» 60,40	» 7,18	» 10,32

Aus der Mutterlauge wurde durch HV-Destillation eine zweite Fraktion mit 0,56 g der gleichen Verbindung erhalten, womit die Ausbeute am Monoaddukt 57% d. Th. erreicht.

Der in Benzol und den Alkoholen unlösliche Rückstand wurde aus Aceton in farblosen Prismen vom Schmp. 267—268° erhalten; es handelt sich um 39% d. Th. des *Kern-Diaddukts* XXVI.

$C_{20}H_{30}O_8N_4$ (454,47)	Ber.	C 52,85	H 6,65	N 12,33
	Gef.	» 53,04	» 6,97	» 12,25

Weitere Seitenkettenadditionen des Azo-dicarbonsäure-diäthylesters

a) Tetralin

Je 1,00 g Azoester und frisch dest. Tetralin wurden in 4 ccm Cyclohexan 5 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei in Stundenabständen 4 × 50 mg *Dibenzoylperoxyd* zugesetzt wurden. Die stark aufgehellte Reaktionslösung wurde mit Sodalösung ausgezogen und durch Destillation aufgearbeitet. Bei 130—145°/0,08 wurden 1,25 g eines Kristallkuchens erhalten. Nach Umlösen Schmp. 104—105°. Das Tetralin-Monoaddukt schmilzt nach R. Stollé und W. Reichert[12]) bei 106°. Ausbeute 71% d. Th. Ein *Blindansatz* ohne Initiator lieferte nur 2,3 Proc. des gleichen Addukts.

Der 130°-*Standardansatz* (Tab. 4) lieferte 1,40 g farbloses Destillat, aus welchem mit Äthanol, zuletzt aus Äther-Petroläther 1,33 g Kristalle vom Schmp. 100—103° isoliert wurden. Aus dem braunen Destillationsrückstand konnten beim Anreiben mit Alkohol 71 mg nahezu farblose Nadeln vom Schmp. 197—198° erhalten werden. Zweimaliges Umlösen aus Äthanol steigerte den Schmp. des Diaddukts auf 200,5—201° (Lit. 206°)[18]).

$C_{22}H_{32}O_8N_4$ (480,51)	Ber.	C 54,99	H 6,71	N 11,66
	Gef.	» 54,81	» 6,73	» 11,72

b) Diphenyl-methan

Je 1,0 g Azoester und reiner Kohlenwasserstoff, in 4 ccm Cyclohexan unter Zusatz von 4 × 50 mg Dibenzoyl-peroxyd 6 Stunden gekocht, lieferte bei der üblichen Aufarbeitung 0,47 g Kristalle vom Schmp. 93—94° (Methanol), einer Ausb. von 25% d. Th. am Seitenketten-Addukt entsprechend. Ohne Dibenzoylperoxyd wurde unter gleichen Bedingungen kein nachweisbarer Umsatz erzielt.

$C_{19}H_{22}O_4N_2$ (342,38)	Ber.	C 66,65	H 6,48	N 8,18
	Gef.	» 66,67	» 6,32	» 8,42

Der 130°-Standardansatz (Tab. 4) führte nach dem Umkristallisieren zu 1,87 g Addukt vom Schmp. 93—94,5°.

c) Äthyl-benzol

1,00 g Azoester und 1,83 g von Styrol freiem Äthyl-benzol wurden im Einschmelzröhrchen 8 Stunden auf 130° gehalten. Die hellgelbe Farbe des Reaktionsprodukts zeigte unverbrauchten Azoester an. Bei der HV-Destillation wurden bei 140—155°/0,01 0,81 g nahezu farblosen Öls erhalten, das nach kurzem Stehen durchkristallisierte und aus Benzol-Cyclohexan in schönen, glasklaren Polyedern vom Schmp. 50,5—52° anfiel. Die Ausbeute betrug 50% d. Th.; der Azoester-Überschuß wurde zurückgewonnen.

$C_{14}H_{20}O_4N_2$ (280,32)	Ber.	C 59,98	H 7,19	N 9,99
	Gef.	» 60,12	» 7,05	» 10,23

Wenn das Ausgangsmaterial Styrol enthielt, bildete sich sehr rasch dessen bei 132,5—133° schmelzendes Reaktionsprodukt mit 2 Molekülen Azoester[16]).

d) Mesitylen

Der Standardansatz (Tab. 4) führte zu 0,25 g eines blaßgelben zähen Öls vom Sdp. 145—155°/0,0002, das keine Kristallisationstendenz zeigte.

e) Durol

2,31 g des reinen Kohlenwasserstoffs wurden mit 1,0 g Azoester wie üblich auf 130° erhitzt. Bei 150—165°/0,0002 ging ein farbloses Öl über, das beim Anreiben mit Cyclohexan kristallisierte: 0,42 g vom Schmp. 77—78°, was 24% d. Th. Monoaddukt entspricht. Nach Umlösen aus Cyclohexan zu Drusen vereinigte Nadeln, die bei 80,5—81° schmelzen.

$C_{16}H_{24}O_4N_2$ (308,37)	Ber.	C 62,31	H 7,85	N 9,09
	Gef.	» 62,51	» 8,05	» 9,33

f) Cumol

Der Standardansatz mit 1,0 g Azoester und 2,07 g des frisch dest. Isopropylbenzols ergab 0,40 g farbloses, kristallin erstarrendes Öl vom Sdp. 140—145°/0,0002. Aus Cyclohexan umgelöst zeigte das Monoaddukt den Schmp. 76—77°. Ausbeute 24% d. Th.

$C_{15}H_{22}O_4N_2$ (294,34)	Ber.	C 61,20	H 7,53	N 9,52
	Gef.	» 61,71	» 7,77	» 9,94

g) Inden

Inden wurde nur zu Vergleichszwecken den Standardbedingungen der Tab. 4 unterworfen, da das Addukt bereits von anderer Seite beschrieben wurde[15][16]. Nach 8 Stunden bei 130° gingen 1,54 g blaßgelbes Öl über. Der geringfügige dunkle Rückstand wurde nicht näher untersucht.

h) Acenaphthen

Acenaphthen erreicht mit seiner Seitenkette nahezu die Reaktivität des Fluorens. 0,975 g des Kohlenwasserstoffs wurden mit 1,0 g Azoester in 4 ccm Cyclohexan 24 Stunden gekocht und lieferten nach der üblichen Aufarbeitung unter Abtrennung des überschüssigen Kohlenwasserstoffs mit Methanol 0,80 g Addukt vom Schmp. 107—107,5° (Benzol-Cyclohexan).

$C_{18}H_{20}O_4N_2$ (328,36)	Ber.	C 65,84	H 6,14	N 8,53
	Gef.	» 66 01	» 6,08	» 9,16

i) p-Cymol

Nach Durchführung des Standardansatzes (Tab. 4) wurden kleine Mengen *Hydrazo-dicarbonester* durch Ausziehen mit Sodalösung entfernt. Die HV-Destillation gab bei 155—170°/0,1 0,95 g farbloses Öl, das wegen fehlender Kristallisationsneigung sofort analysiert wurde.

$C_{16}H_{24}O_4N_2$ (308,37)	Ber.	C 62,31	H 7,85	N 9,09
	Gef.	» 61,79	» 7,58	» 9,02

Auch die mit Schwefelsäure katalysierte Reaktion der Komponenten ist von einer zu Hydrazo-ester führenden Redox-Wechselwirkung begleitet.

k) Triphenyl-methan

Der Ansatz der Tab. 4 zeigte nach der Reaktion noch die Farbe des Azoesters. Nach Entfernung der nicht umgesetzten Komponenten gingen bei 210—220°/0,001 0,47 g eines blaßgelben, glasig erstarrenden Materials über. Aus Methanol oder Cyclohexan daraus 0,42 g Kristalle vom Schmp. 177—178°.

$C_{25}H_{26}O_4N_2$ (418,47)	Ber.	C 71,75	H 6,26	N 6,69
	Gef.	» 71,89	» 6,04	» 7,34

L. Horner und W. Naumann[18]) beschrieben ein aus Trityl-Radikal und Azoester in Benzol erhaltenes Produkt gleicher Formel. Der amorphe Charakter und die unzutreffende C-Analyse[18]) lassen die Übereinstimmung mit unserem definierten Addukt nicht sicher erscheinen.

Beim 24-stündigen Kochen der Komponenten in Cyclohexan konnte die Addition noch nicht erzielt werden.

Alkalische Hydrolyse der Azoester-Seitenketten-Addukte

a) Benzyl-hydrazin

8,5 g *Toluol-Seitenketten-Addukt* (S. 28) wurden mit 30 ccm 20-proc. methylalkoholischer Kalilauge unter Stickstoff 5 Stunden rückflußgekocht, wobei reichliche Abscheidung von Kaliumcarbonat resp. -äthylcarbonat auftrat. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde der Neutralanteil mit Methylenchlorid ausgezogen. Der gewaschene Extrakt lieferte nach Abziehen des Solvens bei der HV-Destillation 1,28 g einer bei 120—140°/0,001 übergehenden Fraktion, die beim Anreiben mit Cyclohexan durchkristallisierte. Nach dem Umlösen aus Benzol-Cyclohexan farblose, zu Drusen vereinigte Stäbchen vom Schmp. 98 bis 99°.

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238,24) Ber. C 55,45 H 5,92 N 11,76
Gef. » 56,33 » 5,69 » 12,00

Es handelt sich um *Benzyl-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-dimethylester* als Ergebnis einer alkalischen Umesterung. Die Reaktionsdauer war also zur vollständigen Verseifung der Estergruppen noch nicht ausreichend.

Die salzsaure Lösung wurde bei 0° mit starker Kalilauge unter Zusatz von etwas Alkali-sulfit übersättigt und wiederholt mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen und Trocknen mit Pottasche wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in wenig Äther aufgenommen und mit alkoholischer Oxalsäure-Lösung gefällt. Nach gründlichem Auswaschen des Rohkristallisats mit Äthanol und anschließendem Trocknen verblieben 3,10 g *Benzyl-hydrazin-oxalat*, 56% d. Th. entsprechend, wobei das unverbrauchte Umesterungsprodukt berücksichtigt wurde. Aus Alkohol kristallisiert das Oxalat in Stäbchen vom Schmp. 182—183°.

$C_7H_{10}N_2 + C_2H_2O_4$ (212,20) Ber. C 50,94 H 5,70 N 13,20
Gef. » 51,28 » 5,74 » 13,44

reduziert.

Das Oxalat wurde in das blaßgelbe, bei 90—100°/12 übergehende Benzylhydrazin übergeführt, das ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte reduzierte. Eine Probe lieferte in Eisessig mit *Brenztraubensäure* das farblose *Hydrazon*, das nach Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol bei 107—108° schmolz (Lit. 104°)[62]).

$C_{10}H_{12}O_2N_2$ (192,21) Ber. N 14,58 Gef. N 15,20

b) α-Phenyl-äthyl-hydrazin

1,85 g *Seitenkettenaddukt* aus Äthylbenzol und Azo-diäthylester wurden im Bombenrohr mit 12 ccm 20-proc. methanolischer Kalilauge 6 Stunden auf 100° gehalten. Unbeschadet des Bodenkörpers wurde angesäuert und mit Methylenchlorid ausgezogen; der Neutralanteil war gering. Die saure Lösung wurde nach Alkalischmachen mit Äther ausgeschüttelt, der Auszug nach Einengen mit 1 g Oxalsäure in ätherischer Lösung versetzt. Der sich sofort abscheidende farblose Niederschlag wurde mit abs. Äther, dann mit warmem abs.

[62]) Th. Curtius, J. prakt. Chem. (2) **62**, 96 (1900).

Alkohol zur Entfernung überschüssiger Oxalsäure digeriert. 0,92 g *Oxalat des α-Phenyl-äthyl-hydrazins* (61% d. Th.) vom Schmp. 169—170°. Umlösen aus abs. Äthanol steigerte den Schmp. um 2° (Lit. 172°)[62]).

$C_8H_{12}N_2 + C_2H_2O_4$ (226,23) Ber. N 12,38 Gef. N 12,61

Das *Dibenzoylderivat* wurde durch einstündiges Kochen von 0,20 g Oxalat mit 0,2 ccm Benzoylchlorid und 0,25 g Soda in 7 ccm abs. Benzol erhalten. Aus der heiß filtrierten Lösung schieden sich beim Erkalten Kristalle ab, die nach mehrfachem Umlösen aus Alkohol bei 191° schmolzen (Lit. 193°)[63]).

$C_{22}H_{20}O_2N_2$ (344,40)	Ber. C 76,72	H 5,85	N 8,13
	Gef. » 76,88	» 5,90	» 8,17

c) p-Methyl-benzyl-hydrazin

2,00 g *p-Methyl-benzyl-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthylester* (S. 30) wurden mit 15 ccm 20-proc. Kalilauge in Methanol unter reinem Stickstoff 6 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Unter Eiskühlung wurde in Stickstoff-Atmosphäre angesäuert; der mit Methylenchlorid ausgezogene Neutralanteil ist unbedeutend. Nach Alkalisieren wird das Hydrazin in Äther aufgenommen und wie oben als *Oxalat* gefällt: 1,32 g Rohprodukt vom Schmp. 183° u. Zers.; der Zers.-Punkt stieg beim Umlösen aus viel Äthanol nicht mehr. Ausb. 81,8% d. Th.

$C_8H_{12}N_2 + C_2H_2O_4$ (226,23)	Ber. C 53,09	H 6,24	N 12,38
	Gef. » 53,48	» 6,39	» 12,29

Das wie oben dargestellte *Dibenzoylderivat* des p-Methyl-benzyl-hydrazins kam aus Benzol in farblosen Nädelchen vom Schmp. 164—164,5°.

$C_{22}H_{20}O_2N_2$ (344,40)	Ber. C 76,72	H 5,85	N 8,13
	Gef. » 76,94	» 5,99	» 8,06

d) α-Cumyl-hydrazin

1,45 g des *Cumol-Addukts* wurden wie oben verseift und aufgearbeitet. Als Neutralanteil gingen bei 160—180° 0,21 g einer farblosen Flüssigkeit über, deren Sdp. und Fähigkeit zur Bromaddition auf *Isopropenyl-benzol* hinwiesen. Ausb. 36% d. Th.

Der Basenanteil des Reaktionsprodukts wird in Äther mit Oxalsäure gefällt; 0,513 g farbloses *Oxalat* (Ausb. 53% d. Th.), das nach Umkristallisieren aus abs. Alkohol in büschelförmig vereinigten Nadeln anfiel und den Zers.-Punkt 173 bis 173,5° aufwies.

$C_2O_4H_2 + 2 \cdot C_9H_{14}N_2$ (390,47)	Ber. C 61,52	H 7,74	N 14,35
	Gef. » 61,79	» 7,79	» 14,41

Das *Cumyl-hydrazin*, das schon in der Kälte Fehlingsche Lösung reduziert, vereinigt sich also im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen Aralkyl-hydrazinen mit Oxalsäure im Verhältnis 2:1.

Das *Dibenzoyl-Derivat* schmilzt nach Umlösen aus Alkohol-Benzol bei 213 bis 214°.

$C_{23}H_{22}O_2N_2$ (358,42)	Ber. C 77,07	H 6,19	N 7,82
	Gef. » 77,00	» 6,28	» 8,01

e) Benzhydryl-hydrazin

2,00 g *Seitenketten-Addukt des Diphenyl-methans* (S. 31) wurden in Gegenwart einer Spatelspitze Natriumsulfit mit 14 ccm 20-proc. methanolischer Kalilauge unter Stickstoff 5 Stunden auf siedendem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung wie oben ergab als Neutralanteil 0,43 g einer wasserlöslichen Substanz, deren

[63]) W. A. Schulze u. H. L. Lochte, J. Amer. chem. Soc. **48**, 1035 (1926).

Zers.-Punkt nach Umlösen aus Benzol-Alkohol bei 194° lag; die Substanz bedarf noch der Aufklärung. Die das Hydrazin enthaltende Basenfraktion war 0,46 g stark. Zur Charakterisierung wurde das Hydrazin mit p-Nitro-benzaldehyd in Alkohol unter Zusatz von etwas Eisessig kurz erwärmt. Das *p-Nitro-benzaldehyd-diphenylmethyl-hydrazon* kristallisierte aus Alkohol in gelben Polyedern vom Schmp. 105—106°.

$C_{20}H_{17}O_2N_3$ (331,36)	Ber.	C 72,49	H 5,17	N 12,68
	Gef.	» 72,44	» 5,17	» 12,79

Reduktion der Azoester-Addukte mit Lithium-aluminium-hydrid

a) N-(p-Methyl-benzyl)-N-methyl-hydrazin-N′-carbonsäure-äthylester

Zu einer ätherischen Lösung von 12,5 mMol $LiAlH_4$ ließen wir unter Rühren und Rückflußkochen die Ätherlösung von 2,80 g des *p-Xylol-Seitenketten-Monoaddukts* (S. 30) zutropfen. Nach 15 Min. wurden 0,5 ccm Wasser und anschließend 2 ccm 5-proc. Natronlauge zugegeben. Nach weiteren 15 Min. wurde abgesaugt und das anorganische Material mit Äther gewaschen; die Ätherlösungen wurden eingeengt. Es bedurfte fraktionierter Kristallisation, um das Reduktionsprodukt von unverändertem Ausgangsmaterial zu trennen. Offensichtlich erfordert die Reduktion längere Reaktionszeiten. In 20-proc. Ausbeute wurden aus Benzol-Cyclohexan farblose Nädelchen vom Schmp. 138,5—139,5° erhalten.

$C_{12}H_{18}O_2N_2$ (222,28)	Ber.	C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef.	» 64,86	» 7,71	» 12,89

b) N-Benzhydryl-N-methyl-hydrazin-N′-carbonsäure-äthylester

1,80 g *Diphenyl-methan-Seitenketten-Addukt* wurden in 110 ccm abs. Äther analog mit 5,6 mMol $LiAlH_4$ (die Mol-Angaben beziehen sich auf den titrierten Gehalt der Lösung) durch halbstündiges Rückflußkochen reduziert. Bei der Aufarbeitung wurden die anorganischen Salze 2 Stunden mit Äther im Heißextraktor ausgezogen. Die HV-Destillation des Rückstandes der vereinigten Ätherlösungen gab bei 140—160°/0,001 1,04 g eines fast farblosen Öls, das zu einem nicht einheitlichen Kristallisat erstarrte. Aus Cyclohexan wurde das Reduktionsprodukt in einer Ausb. von 40—50% d. Th. in Stäbchen vom Schmp. 108—109,5° erhalten.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$ (284,35)	Ber.	C 71,80	H 7,09	N 9,85
	Gef.	» 71,92	» 7,12	» 9,80

c) N-(2,5-Dimethyl-phenyl)-N-methyl-hydrazin-N′-carbonsäure-äthylester

Nach der Reduktion von 5,50 g *p-Xylol-Kern-Monoaddukt* mit 22,8 mMol des Hydrids in 130 ccm abs. Äther durch einstündiges Rückflußkochen wurde mit 5 ccm wäßriger Natriumsulfit-Lösung versetzt. Nach dem Absaugen wurde die anorganische Substanz im Soxhlet mit Äther extrahiert, die ätherischen Lösungen wurden eingedampft. Man mußte dafür Sorge tragen, daß die ätherische Phase rasch von den Hydroxyden des Lithiums und Aluminiums abgetrennt wird, da sonst unter Braunfärbung eine rasche Autoxydation einsetzt. Das Reduktionsprodukt kristallisiert aus wenig Benzol beim Versetzen mit viel Cyclohexan; 2,69 g vom Schmp. 70—72° (Ausbeute 62% d. Th.). Das aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch kristallisierte Analysenpräparat (farblose Nadeln) schmolz bei 74—74,5°.

$C_{12}H_{18}O_2N_2$ (222,28)	Ber.	C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef.	» 64,71	» 8,33	» 12,84

2,00 g des vorstehenden Esters wurden mit 12 ccm 20-proc. methylalkoholischer Kalilauge in Gegenwart von etwas Alkalisulfit 5 Stunden unter Stickstoff auf dem Wasserbad verseift. Das mit etwa 50 Proc. Ausbeute anfallende *N-(2,5-Dimethyl-phenyl)-N-methyl-hydrazin* wurde in Äther mit Oxalsäure nicht gefällt; ammoniakalische Silbernitrat-Lösung ergab einen Silberspiegel. Zur Charakterisierung wurde das sekundäre Hydrazin mit Essigsäureanhydrid acetyliert; nach Abziehen des überschüssigen Reagens i. V. kristallisierte der Rückstand aus Cyclohexan in farblosen Nadeln vom Schmp. 102—103,5°. Es handelt sich um ein *Mono-acetyl-Derivat.*

$C_{11}H_{16}ON_2$ (192,25)	Ber.	C 68,72	H 8,39	N 14,57
	Gef.	» 68,88	» 8,38	» 14,31

Mit *o-Nitro-benzaldehyd* in Alkohol-Eisessig lieferte das Hydrazin nach 24-stündigem Stehen das *Hydrazon* in 92 Proc. Ausb. Aus Alkohol prächtige orangerote Nadeln vom Schmp. 64—65,5°.

$C_{16}H_{17}O_2N_3$ (283,32)	Ber.	C 67,82	H 6,05	N 14,83
	Gef.	» 67,81	» 6,01	» 14,65

Mol. Gew. nach Rast (Campher): 282; 292

Die Hydrazonbildung beweist die unsymmetrische Substitution des Hydrazins, wobei das Mol.-Gew. die Möglichkeit eines Hydro-tetrazin-Abkömmlings ausschließt.

c) Reduktion des 2,5-Dimethyl-p-phenylen-dihydrazin-tetracarbonsäure-tetraäthylesters

1,0 g *p-Xylol-Kern-Diaddukt* (S. 31) wurde nach der Reduktion unter den oben beschriebenen Vorsichtsmaßregeln aufgearbeitet und lieferte nach Umlösen aus Alkohol und anschließend aus Benzol-Cyclohexan 0,33 g der Verbindung XXXI (44% d. Th.). Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 190—190,5°. Obwohl die Substanz vor der Analyse 3 Stunden über Phosphorpentoxyd bei 100°/1 getrocknet wurde, erwies sie sich bei der Analyse als lösungsmittelhaltig. Das aus Benzol-Aceton umkristallisierte Präparat gab richtige Analysenwerte.

$C_{16}H_{26}O_4N_4$ (338,40)	Ber.	C 56,78	H 7,74	N 16,56
	Gef.	» 56,81	» 7,63	» 16,48

Zum *Konstitutionsbeweis* wurde die vorstehend beschriebene Verbindung (1,0 g) mit 2 ccm Jodwasserstoffsäure (d 1,76) und 2 ccm Eisessig in Gegenwart von rotem Phosphor 2 Stunden gekocht. Nach Eingießen in Wasser wurde filtriert, mit Salzsäure angesäuert und zur Entfernung von Neutralprodukten mit Methylenchlorid ausgezogen. Die saure wäßrige Lösung wurde in Gegenwart von etwas Natriumsulfit alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Beim Einleiten von HCl in die ätherische Lösung der Base schieden sich 0,48 g Hydrochlorid ab, dessen Zers.-Punkt oberhalb 200° liegt. Das *Diamin-hydrochlorid* wurde mit Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Aus Benzol kristallisiert das *N,N'-Diacetyl-N,N'-dimethyl-p-xylylen-diamin* (XXXII) in farblosen Prismen vom Schmp. 203—204°.

$C_{14}H_{20}O_2N_2$ (248,32)	Ber.	C 67,71	H 8,12	N 11,28
	Gef.	» 67,57	» 8,05	» 11,36

Additionsreaktionen der NN-Doppelbindung II

Der Chemismus einiger weiterer Reaktionen des Azodicarbonesters

Von *Rolf Huisgen* und *Franz Jakob*[1])

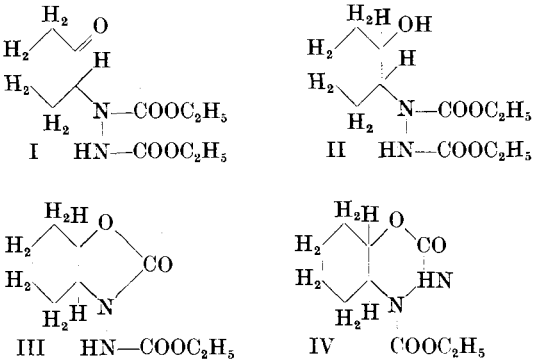
(Mit 1 Figur im Text)

A) Die Reaktion des Azo-dicarbonesters mit Ketonen
B) Die Anlagerung der Aldehyde und des Ameisensäure-esters an Azo-dicarbonester
C) Die Allylsubstitution der Olefine durch Azoester
D) Die Adduktbildung mit Dimethylanilin

A) Die Reaktion des Azo-dicarbonesters mit Ketonen

Azoester-Addukte der β-Dicarbonyl-Verbindungen isolierten schon O. Diels und Mitarb.[2]), wenngleich die konstitutionelle Sicherung noch Lücken aufweist. Daß es sich dabei um eine Reaktion der Enole handeln dürfte, wurde von den Autoren eigens betont. Für die Reaktion einfacher Ketone mit Azo-dicarbonester bietet die Literatur noch keine Beispiele.

Wir haben uns davon überzeugt, daß sich der Azoester mit Ketonen im Verhältnis 1:1 zu vereinigen vermag. Das bei 86° schmelzende Addukt aus Cyclohexanon und Azo-dicarbonsäure-diäthylester (I) verfügt noch über eine *intakte Carbonylgruppe*, wie die Bildung des p-Nitro-phenyl-hydrazons und des Oxims beweisen.



[1]) Dissertation, München 1954.

[2]) O. Diels, Liebigs Ann. Chem. **429**, 1 (1922); O. Diels u. C. Wulff, Liebigs Ann. Chem. **437**, 309 (1924); O. Diels u. H. Behncke, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 653 (1924).

Mit Natrium-borhydrid erhält man das kristallisierte Carbinol II, das bei der Behandlung mit p-Toluol-sulfonsäure in sied. Xylol eine mit der Abspaltung von Äthanol verbundene Umesterung erleidet. Der Übergang in dieses kristallisierte *cyclische Urethan*, nach III oder IV zu formulieren, liefert eine starke Stütze für die Nachbarschaft des Keton-carbonyls und des Hydrazoester-Restes im Keton-Addukt gemäß I.

Schon a priori konnte man allerdings eine solche Anlagerung der *dem Carbonyl benachbarten CH-Bindung* an die Doppelbindung des Azo-dicarbonesters vermuten. Die Fähigkeit der Carbonylgruppe, valenzmäßige Ausnahmezustände am Nachbarkohlenstoffatom durch Mesomerie zu stabilisieren, läßt für die reaktive Zwischenstufe der Azoester-Addition den Charakter eines Radikals oder eines Anions voraussehen.

Tab. 1

Einfluß von Initiatoren und Inhibitoren auf die Reaktion des Azo-dicarbonsäure-diäthylesters mit Cyclohexanon bei 100°

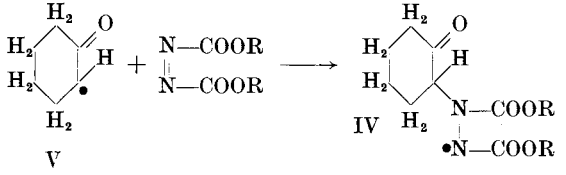
Standardansatz: 1,0 g Azoester und 2,0 g Keton werden auf siedendem Wasserbad erhitzt.

Zusatz	Reaktionszeit (Stunden)	Addukt in Proc. d. Th.
ohne	4	6
100 mg Dibenzoyl-peroxyd	4	15
100 mg Diacetyl-peroxyd	4	18
ohne	24	48; 46
150 mg p-Benzo-chinon	24	28
150 mg Hydrazo-dicarbonester	24	23; 27

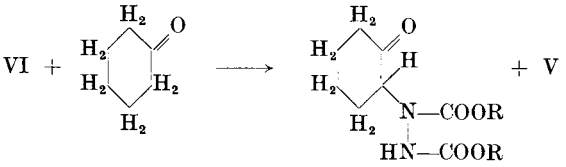
Es sei nicht verschwiegen, daß im Cyclohexanon kein so idealer Modellkörper für Zündungs- und Hemmungsversuche vorliegt, wie er in der vorausgehenden Arbeit im Fluoren gefunden wurde. Die Ergebnisse der Tab. 1 sind daher auch nicht von gleicher Präzision wie dort. Der Umsatz mit Cyclohexanon ist stets von Nebenreaktionen begleitet; die Leichtlöslichkeit des Addukts erschwert seine quantitative Erfassung. Der nachweisbare Einfluß der Initiatoren und Inhibitoren gemäß Tab. 1 läßt auf nachstehende zweistufige Kette schließen.

Daß allerdings die Peroxydzündung den Umsatz „nur" verdreifacht und die Inhibitoren das Ausmaß der thermischen Reaktion nur zu beschränken, nicht aber diese zu unterdrücken vermögen, nährt Zweifel daran, ob in der Radikalkette der *einzig mögliche* Reaktionsweg der thermischen Addukt-Bildung liegt.

a)



b)



Die Möglichkeit eines polaren Mechanismus der Reaktion von Cyclohexanon mit Azo-dicarbonester haben wir über die Beeinflussung mit basischen und sauren Katalysatoren geprüft. Die Ergebnisse der Tab. 2 lassen keinen Zweifel daran, daß dieser zweite Reaktionsweg sogar *einen Vorzug* genießt. Die durch basische Katalysatoren ausgelöste Erhöhung der RG der Adduktbildung um den Faktor 5 ist um so bemerkenswerter, als das im Reaktionsmedium unlösliche Kalium-carbonat, -acetat resp. -cyanid nur eine heterogene Katalyse zu entfalten vermögen. Die Aktivität der sauren Katalysatoren ist so groß, daß man in Gegenwart von Schwefelsäure oder Chlorwasserstoff schon bei 20° — die übrigen Versuche der Tab. 2 beziehen sich auf 100° als Reaktionstemperatur — 60 bis

Tab. 2

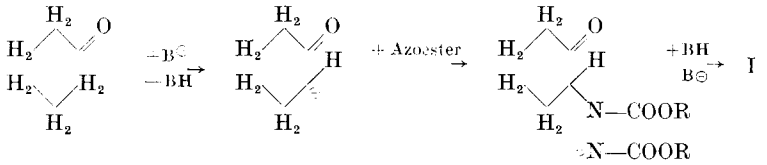
Einfluß von basischen und sauren Katalysatoren auf die Reaktion des Cyclohexanons mit Azo-dicarbonsäure-diäthylester

Standardversuch: 1,0 g Azoester und 2,0 g Keton werden 4 Stunden auf der angegebenen Reaktionstemperatur gehalten.

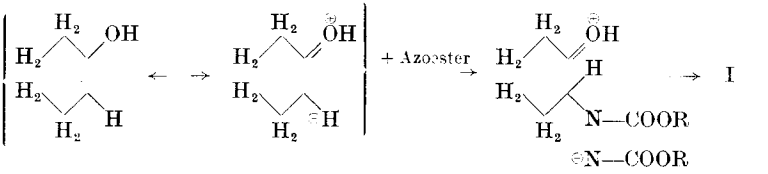
Zusatz	Temperatur	Addukt in Proc. d. Th.
ohne	100°	6
100 mg Kalium-acetat	100°	32
100 mg Kalium-carbonat	100°	28
200 mg Kalium-cyanid	100°	25
0,1 g Zinkchlorid	100°	36
0,1 g Zinkchlorid	20°	0
0,1 ccm Schwefelsäure	20°	80
Chlorwasserstoff	20°	61

80% d. Th. an dem hier in großer Reinheit anfallenden Addukt I isoliert. Die Vereinigung von Cyclohexanon und Azo-dicarbonester tritt dabei in Konkurrenz mit der säurekatalysierten Eigenkondensation des Ketons; das Cyclohexyliden-cyclohexanon fand sich bei der Aufarbeitung im Vorlauf.

Bei der *basenkatalysierten* Reaktion lagert sich das *Anion des Ketons* an den elektrophilen Azoester (vgl. S. 2) an, worauf sich das Addukt durch die Aufnahme eines Protons stabilisiert:



Die hier zutage tretende Analogie mit der basenkatalysierten Halogenierung der Ketone erstreckt sich auch auf die Reaktion *in saurem Medium*. Die klassische Arbeit von A. Lapworth[3]) zur Bromierung des Acetons hat gezeigt, daß der Säure lediglich die Funktion zukommt, das Keton in eine reaktionsbereite Form überzuführen. Lapworths Auffassung, nach der in der *Enolform des Ketons* die aktive Spezies vorliegt, die vom elektrophilen Agens aus dem Gleichgewicht „herausgefangen" wird, hat in neueren kinetischen Arbeiten zur Halogenierung, Deuterierung und Racemisierung von Ketonen eine überzeugende Bestätigung erfahren[4]). Im vorliegenden Fall ergibt sich folgendes Reaktionsschema:



[3]) J. chem. Soc. [London] **85**, 30 (1904).

[4]) O. Reitz, Z. physik. Chem. Abt. A **179**, 119 (1937); S. K. Hsü, C. K. Ingold u. C. L. Wilson, J. chem. Soc. [London] **1938**, 78; C. K. Ingold u. C. L. Wilson, J. chem. Soc. [London] **1934**, 773; P. D. Bartlett u. C. H. Stauffer, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2580 (1935); vgl. auch P. D. Bartlett in H. Gilman, Organic Chemistry, New York, Band **III**, 87 (1953).

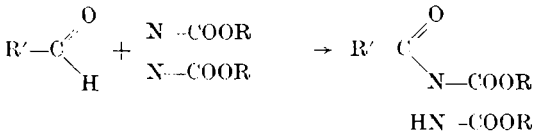
Die Umwandlung des Ketons in das Enol erfordert das gleichzeitige Wirken eines Protonen-Donators und -Acceptors. Der zu weniger als 10 Proc. *stereoselektive Ablauf* der Halogenierung optisch aktiver Ketone nach H. Leuchs, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 2435 (1913); **48**, 1015 (1915) dürfte vielleicht auf einen *Abschirmeffekt* zurückgehen, wie er von der S_N1-Reaktion geläufig ist.

Ob es noch einer zusätzlichen Aktivierung des Azoesters durch Übergang in das Proton-Addukt (S. 3) bedarf, sei dahingestellt.

Das vorliegende Versuchsmaterial gestattet den Schluß, daß an der thermischen Addition des Cyclohexanons *sowohl der radikalische als auch der polare Reaktionsweg*, die beide zum gleichen Addukt führen, beteiligt sind. Wie weit sich das polare Reaktionsschema durch Arbeiten im Quarzgefäß unterdrücken läßt, muß noch geklärt werden. Dieses Nebeneinander zweier Chemismen ist kein Novum; auch die Bromaddition der Olefine vermag radikalisch oder polar abzulaufen.

B) Die Anlagerung der Aldehyde und des Ameisensäure-esters an Azo-dicarbonester

Nach K. Alder und Th. Noble[5]) lagern sich Aldehyde an Azodicarbonester schon bei Raumtemperatur nach folgendem Schema an:



Die von diesen Autoren unterstrichene Analogie mit der Persäure-Bildung bei der Autoxydation der Aldehyde[6]) legt auch für die Reaktion mit Azo-dicarbonester ein Radikalkettenschema nahe.

Zur Prüfung dieser Vermutung boten sich wieder Inhibitionsversuche an, zumal die beim Arbeiten ohne Sauerstoff-Ausschluß

Tab. 3

Einfluß von Inhibitoren auf die Reaktion von Acetaldehyd mit Azo-dicarbonsäure-diäthylester

1,0 g Azoester und 0,50 g frisch dest. Acetaldehyd ließ man in 4 ccm Cyclohexan 48 Stunden bei 10—15° stehen.

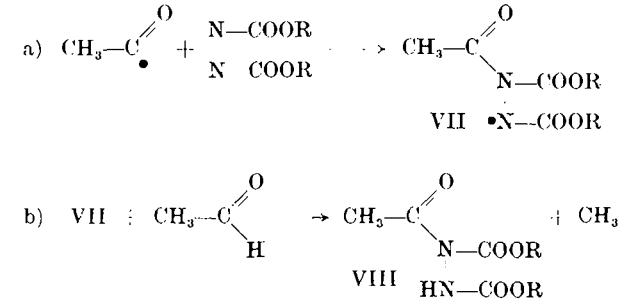
Zusatz	Addukt in Proc. d. Th.
ohne	18,4
0,1 g Dibiphenylen-äthylen	15,2
0,1 g p-Benzochinon	2,8

[5]) Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 54 (1943).

[6]) Zum Kettencharakter dieser Reaktion: H. L. J. Bäckström, J. Amer. chem. Soc. **49**, 1460 (1927); F. Haber u. R. Willstätter, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2844 (1931); G. Wittig, Angew. Chem. **60**, 169 (1948).

einsetzende Autoxydation des Aldehyds für die notwendigen Zündradikale sorgt. Die als Modell dienende Vereinigung des Acetaldehyds mit Azo-dicarbonsäure-diäthylester erreichte nach 6-tägigem Stehen bei 20° einen Umsatz von 92% d. Th. an Addukt VIII. Zum Vergleich wurde die Reaktion mit und ohne Inhibitor bei unvollständigem Umsatz abgebrochen. Die unter übereinstimmenden Bedingungen gleichzeitig durchgeführten Versuche der Tab. 3[7]) tun überzeugend die Hemmung der Azoester-Addition durch p-Benzochinon dar. Die bei der Inhibierung der Aldehyd-Autoxydation den Chinonen[8]) noch überlegenen Polyphenole vom Typ des Hydrochinons sind wegen der leichten Dehydrierbarkeit durch Azoester[9]) hier nicht verwendbar. Die Wirkung des bei der Benzaldehyd-Autoxydation gründlich studierten Dibiphenylen-äthylens[10]) steht hier hinter der des Chinons erheblich zurück.

Der Anlagerung des Aldehyds an Azo-dicarbonester liegt somit eine *Radikalkette* mit folgendem zweistufigen Reaktionscyclus zugrunde:



Vor kurzem berichteten M. S. Kharasch, M. Zimmermann, W. Zimmt und W. Nudenberg[11]), daß sich Benzaldehyd an die Doppelbindung des Azobenzols zum N-Benzoyl-hydrazobenzol anlagern läßt, wenn man bei 140° mit zerfallendem Di-tert.-butylperoxyd zündet. Jüngst gaben L. Horner und W. Naumann[12]) an, daß die von R. Stollé[13]) aufgefundene Addition des Benzaldehyds an Azo-dibenzoyl ebenfalls der Gegenwart von Zündradikalen bedarf. Daß auch das CH-Analogon des Azoesters, der

[7]) Versuche von W. Siegel (Diplomarbeit, Tübingen 1952) und A. Cadus (Dissertation, München 1953).

[8]) J. R. Dunn u. W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2993.

[9]) O. Diels u. P. Fritzsche, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 3018 (1911).

[10]) G. Wittig u. W. Lange, Liebigs Ann. Chem. **536**, 266 (1938).

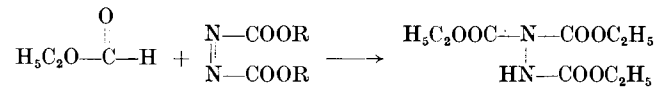
[11]) J. org. Chemistry **18**, 1045 (1953).

[12]) Liebigs Ann. Chem. **587**, 81 (1954).

[13]) Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 273 (1912).

Maleinsäure-ester, Aldehyde im Rahmen einer Radikalkette zu addieren vermag, konnte T. M. Patrick[14]) zeigen.

Das Netz der Analogiebeziehungen in der organischen Chemie läßt nach *übereinstimmenden Eigenschaften der Aldehyde und der Ameisensäure* als Folge des gemeinsamen Besitzes der Gruppe -CHO fragen. W. H. Urry u. E. S. Huyser[15]) erhielten aus Ameisensäuremethylester und Äthylen resp. 1-Hexen bei 135° unter Peroxydzündung die 1:1-Addukte neben weiteren Telomerisaten. Wir konnten diese Anlagerung auf die NN-Doppelbindung des Azo-dicarbonesters übertragen und gelangten durch Zündung mittels des Eigenzerfalls des Azoesters (S. 12) bei 130° zum noch nicht beschriebenen Hydrazin-tricarbonsäure-triäthylester, entstanden nach:



Für den *radikalischen Chemismus* spricht der Befund, daß die Reaktion des Ameisensäure-isoamylesters mit Azo-dicarbonester bei 100° ohne und mit Azo-isobuttersäure-nitril als Initiator zu 8 resp. 47% d. Th. am öligen Addukt führte. Die Reaktion bedarf weiterer Bearbeitung.

C) Die Allylsubstitution der Olefine durch Azodicarbonester

K. Alder, F. Pascher u. A. Schmitz[16]) berichteten 1943 über die Fähigkeit der Olefine zur Azoester-Addition in der Allyl-Stellung. Diese Reaktionsweise des Azo-dicarbonesters wurde in Parallele gesetzt zur substituierenden Addition mittels Maleinsäureanhydrid. In schönen Arbeiten konnten K. Alder und Mitarb.[17]) zeigen, daß die Reaktion der Olefine mit Malein-anhydrid unter obligatorischer Verschiebung der Doppelbindung erfolgt.

Dieses *zwangsläufige Wandern* der Doppelbindung ist mit dem Schema einer Radikalkettenreaktion *kaum vereinbar*. R. T. Arnold

[14]) J. org. Chemistry **17**, 1009 (1952). Die Addition der Aldehyde an α, β-ungesättigte Carbonylverbindungen vollzieht sich noch glatter als die schon früher von M. S. Kharasch, W. H. Urry u. B. M. Kuderna, J. org. Chemistry **14**, 248 (1949) aufgefundene Reaktion mit ungesättigten Kohlenwasserstoffen.

[15]) J. Amer. chem. Soc. **75**, 4876 (1953).

[16]) Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 27 (1943); der Versuchsteil wurde noch nicht publiziert.

[17]) Mit H. Söll, Liebigs Ann. Chem. **565**, 57 (1949); mit H. Söll u. H. Söll, Liebigs Ann. Chem. **565**, 73 (1949); mit A. Schmitz, Liebigs Ann. Chem. **565**, 99, 118 (1949); mit F. Münz, Liebigs Ann. Chem. **565**, 126 (1949); mit H. A. Dortmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **85**, 556 (1952). Die „indirekte" Addition wurde unabhängig erkannt von J. Ross, A. I. Gebhart und J. F. Gerecht, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1373 (1946).

u. J. F. Dowdall[18]) verglichen die Addition der Olefine an Malein-anhydrid mit analogen, ebenfalls von einer Verlagerung der Doppelbindung begleiteten Reaktionen mit Schwefeltrioxyd und Formaldehyd; mit einem *innermolekularen*, einen cyclischen Übergangszustand[19]) passierenden *Ionenmechanismus* gaben die amerik. Autoren eine recht attraktive Deutung. Gegen die Beteiligung homolytischer Reaktionen spricht u. a. der Befund, daß beim Umsatz von Methylen-cyclopentan mit Malein-anhydrid auf Zusatz von Dibenzoyl-peroxyd hin die Adduktbildung auf Kosten der Polymerisation unterdrückt wird[20]).

Das Studium des Mechanismus der Reaktion des Azo-dicarbonesters mit Olefinen muß lehren, ob es sich bei der Analogie mit Malein-anhydrid um eine echte, übereinstimmenden Chemismen entspringende, oder um eine lediglich formale handelt.

Die Vereinigung von Azo-dicarbonsäure-diäthylester mit Cyclohexen führt in der Siedehitze bei genügend langer Reaktionsdauer zu einer nahezu quantitativen Ausbeute am 1:1-Addukt der Formel X vom Schmp. 55—56°. Bei den Standardansätzen der Tab. 4 wurde die Reaktion durch Reduktion des überschüssigen Azoesters mit Sulfit abgebrochen und das Cyclohexen-Addukt durch

Tab. 4

Einfluß von Initiatoren und Inhibitoren auf die Reaktion von Azo-dicarbonsäure-diäthylester mit Cyclohexen

Standardansatz: 1,0 g Azoester wurden mit 2,0 g peroxydfreiem Cyclohexen rückflußgekocht.

Zusatz	Reaktionszeit in Stunden	Addukt in Proc. d. Th.
ohne	2	14
0,15 g Azo-isobutyro-nitril	2	84
0,1 g Dibenzoyl-peroxyd	2	80
ohne	6	43
0,15 g Hydrazo-dicarbonester	6	32
0,15 g p-Benzochinon	6	22
0,6 ccm Acryl-nitril	6	18
ohne	1	7
0,1 g Polyphosphorsäure	1	8
0,1 ccm Schwefelsäure	1	—

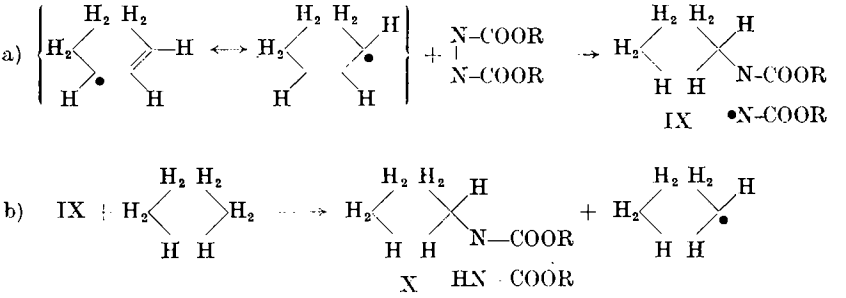
[18]) J. Amer. chem. Soc. **70**, 2590 (1948).

[19]) Auch K. Alder, H. Söll u. H. Söll[17]) nahmen einen *ringförmigen Orientierungskomplex* an, ließen aber die Frage nach der Beteiligung von Ionen oder Radikalen offen.

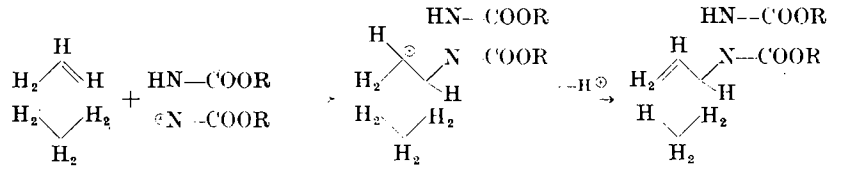
[20]) R. T. Arnold, R. W. Amidon u. R. M. Dodson, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2871 (1950).

HV-Destillation isoliert. Im Gegensatz zum Blindversuch war bei den Reaktionen in Anwesenheit eines Radikalgenerators bereits nach 1 Stunde die orangerote Farbe des Azoesters verschwunden; der Zünderfolg steht dem bei der Addition der aromatischen Seitenkette an Azo-dicarbonester beobachteten[21]) nicht nach. Die Inhibitionsversuche mit 6-stündiger Reaktionszeit zeigen, daß die völlige Unterbindung des Umsatzes auch hier nicht gelingt. Das mag neben der hohen Mesomeriestabilisierung, also dem relativ niedrigen Energiespiegel der Kettenträger, dem fehlenden Sauerstoffausschluß zuzuschreiben sein; die Autoxydation des Olefins liefert ständig Zündradikale nach.

Damit ergibt sich für die Reaktion des Cyclohexens mit Azoester zwangsläufig folgendes *Radikalketten-Schema*



Auch die Möglichkeit einer Säurekatalyse der Cyclohexen-Azoester-Reaktion wurde geprüft. Nach Tab. 4 ist Polyphosphorsäure ohne Wirkung auf die Addukt-Ausbeute. Der Zusatz von Schwefelsäure förderte lediglich zu Schmieren führende Reaktionen; weder Addukt noch unverbrauchter Azoester waren isolierbar. Offensichtlich kommt der *elektrophilen Addition* des Azoesters an die Doppelbindung des Cyclohexens gemäß



keine Bedeutung zu. In der Reaktion mit Olefinen erweist sich somit die Analogie des Azoesters mit dem molekularen Sauerstoff als tragfähig, nicht aber die mit Malein-anhydrid. Am Rande sei vermerkt,

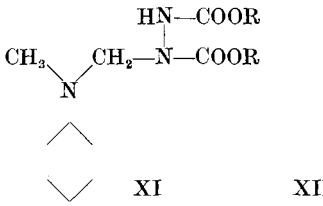
[21]) R. Huisgen, F. Jakob, W. Siegel u. A. Cadus, Liebigs Ann. Chem. **590**, 1 (1954).

daß wir auch die Doppelbindung des *Phenyl-azo-carbonsäure-äthylesters* sowohl mit der Allyl-Stellung des Cyclohexens als auch mit der aromatischen Seitenkette zur Reaktion zu bringen vermochten.

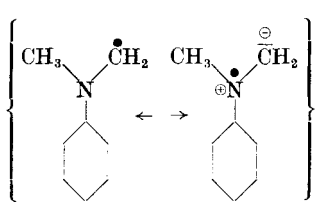
Ob diese radikalische Additionsweise an Azo-dicarbonester allen Olefinen eigen ist, bleibt noch nachzuweisen. Dieses Kettenschema läßt für die Anlagerung unsymmetrischer Olefine an Azoester, ähnlich der Reaktion mit molekularem Sauerstoff, ein *Gemisch zweier strukturisomerer Addukte* erwarten; die Reaktionen mit und ohne Verschiebung der Doppelbindung sollten wegen des Passierens eines allylmesomeren Radikals miteinander konkurrieren. Eine elektrophile Attacke des Azoesters auf die Olefinmolekel müßte dagegen *ausschließlich nach dem indirekten Schema* erfolgen.

D) Die Adduktbildung mit Dimethyl-anilin

Schon vor mehr als 40 Jahren konstatierten O. Diels u. Mitarb.[22]) die Bildung eines kristallisierten 1:1-Addukts aus Azo-dicarbonester und Dimethyl-anilin. Dessen saure Spaltung zu N-Methyl-anilin, Formaldehyd und Hydrazo-dicarbonester veranlaßte diese Autoren, unter anderen heute nicht mehr diskutierbaren Möglichkeiten, die Formel XI für das Addukt vorzuschlagen[23]). Diese Formel wurde neuerlich von G. W. Kenner u. R. J. Stedman[24]), die analoge Addukte des Trimethyl- und Benzyl-dimethyl-amins mit Azoester bereiteten, bestätigt.



XI



XII

Wenngleich sich die erfolgreiche Verwendung des Azo-dicarbonesters zur *Entmethylierung tertiärer Amine* auf wenige Beispiele beschränkt[25]), interessierte uns der Bildungsweg des Addukts XI. Ein radikalischer Ablauf würde als Kettenträger neben dem

[22]) Mit P. Fritzsche, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 3018 (1911); mit M. Paquin, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 2000 (1913).

[23]) Vgl. auch O. Diels, Liebigs Ann. chem. **429**, 1 (1922).

[24]) J. chem. Soc. [London] **1952**, 2089.

[25]) Codein: O. Diels u. E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2043 (1914). Methyl-isopelletierin: K. Hess, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1000 (1919). Siehe auch Fußnote 24.

üblichen Azoester-Primäraddukt das Radikal XII erwarten lassen, das eine, wenn auch nicht sonderlich wirksame, Resonanzstabilisierung aufweisen sollte. Dieses Radikal XII wurde von L. Horner u. Mitarb.[26]) als Zwischenstufe bei der Entmethylierung des Dimethylanilins mit Dibenzoyl-peroxyd u. a. Agentien angenommen. Einen sichereren Hinweis auf die Existenz solcher Radikaltypen gibt die von W. H. Urry, O. O. Juveland u. F. W. Stacey[27]) beobachtete Addition von Aminen mit der α-CH-Gruppe an die olefinische Doppelbindung unter dem Einfluß von Peroxyden oder UV-Licht.

Die milden Reaktionsbedingungen der spontanen Addition des Dimethyl-anilins an Azo-dicarbonester sind kaum mit einer Radikalkette vereinbar. Die nach 3 Stunden unterbrochene Reaktion der Komponenten in Cyclohexan bei 42° lieferte 78% d. Th. am Addukt; ein gleicher Ansatz in Gegenwart von Dibiphenylen-äthylen mit 79% d. Th. zeigt das *Fehlen einer Hemmung.*

Wir haben die Addukt-Bildung kinetisch verfolgt, wobei die jodometrische Titration des nicht umgesetzten Azo-dicarbonesters als Analysenmethode diente. Der Azo-dicarbonester dehydriert Jodwasserstoff glatt und quantitativ, ohne daß die anderen Inhaltsstoffe der Reaktionslösung stören würden. Proben der Reaktionslösung wurden zu definierten Zeiten in Eisessig mit Natriumjodid umgesetzt und mit Thiosulfat titriert. Die mit äquimolaren Mengen der Komponenten durchgeführten Messungen zeigen einwandfrei die zweite Reaktionsordnung an (Fig. 1). Ein Blick auf die Tab. 5 lehrt, daß Inhibitoren ohne Einfluß auf die RG-Konstante sind. Damit scheidet der Radikalketten-Chemismus aus der Diskussion aus.

Tab. 5

Reaktion des Azo-dicarbonsäure-diäthylesters mit Dimethyl-anilin bei 60,0° in Dioxan

Zusatz	$k_2 \cdot 10^3$ (min^{-1})
ohne	5,9
150 mg Hydrazo-dicarbonester	6,3
150 mg Cinnamal-fluoren	6,4

[26]) Mit E. Schwenk, Liebigs Ann. Chem. **566**, 69 (1950); mit C. Betzel, Liebigs Ann. Chem. **579**, 175 (1953).

[27]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 6155 (1952). Hierher gehört wohl auch die von J. Raley u. F. H. Seubold, AP 2537857 (1948) beschriebene dehydrierende Verknüpfung tertiärer Amine über die α-Kohlenstoffatome, die durch zerfallendes Di-tert.butyl-peroxyd ausgelöst wird.

Tab. 6

Reaktion des Azo-dicarbonsäure-diäthylesters mit Dimethyl-anilin in verschiedenen Lösungsmitteln bei 60°

Lösungsmittel	$k_2 \cdot 10^3$ (min $^{-1}$)
Cyclohexan	3,5
Benzol	4,5
Dioxan	5,9
Äthylenchlorid	16,2
Nitrobenzol	21,2

Einen Hinweis auf den polaren Charakter der RG-bestimmenden Stufe bietet die *Lösungsmittelabhängigkeit der RG-Konstante.* Bekanntlich steigt die spezifische Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels an, wenn die Bildung des Übergangszustandes mit einer Erhöhung der Solvatation verbunden ist. Pflegen dagegen die Reaktionsteilnehmer im Ausgangszustand infolge höherer Polarität eine stärkere Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel als im Übergangszustand, dann ist das Vorzeichen des Lösungsmittel-Einflusses umgekehrt. Die Tab. 6 und die Fig. 1 zeigen, daß die für die Bildung des Dimethyl-anilin-Addukts maßgebende Stufe dem ersteren Typus entspricht. Dieses Ansteigen der RG-Konstante mit zunehmender Eignung des Lösungsmittels zur Dipol-Wechselwirkung wäre gut vereinbar mit einer *einfachen nucleophilen Addition* des Dimethyl-anilins an Azo-dicarbonester als langsame, RG-diktierende Stufe:

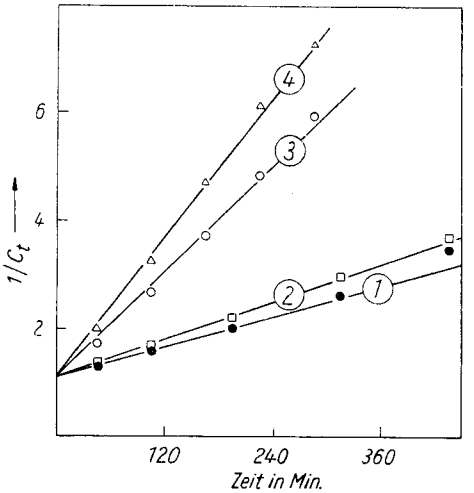
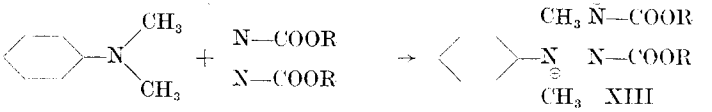


Fig. 1. Lösungsmittel: Benzol (1), Dioxan (2), Äthylenchlorid (3), Nitrobenzol (4)



Diese Auffassung würde um so mehr befriedigen, als damit auch den tertiären Aminen die *Ausnahmestellung* genommen wäre; ist

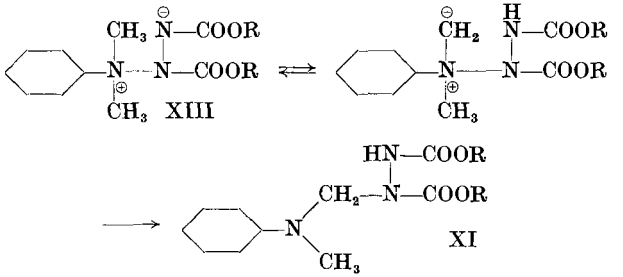
doch die Vereinigung des Azo-dicarbonesters mit primären und sekundären Aminen zu substituierten Triazanen[23]) hinlänglich bekannt! Die konstatierte Abhängigkeit der spezif. RG von der *Basizität des Amins* überzeugt vollends von diesem Reaktionsschema (Tab. 7). Mit dem Übergang vom Dimethyl-anilin zum m-Nitro-Abkömmling sinkt die RG-Konstante der Adduktbildung um den Faktor 25, während sich das um zwei weitere Zehnerpotenzen schwächer basische p-Nitro-dimethylanilin unter diesen Bedingungen nicht mehr zur Anlagerung an Azoester geneigt zeigt.

Tab. 7

Reaktion von tertiären Aminen mit Azo-dicarbonsäure-diäthylester in Dioxan bei 60°

Amin	$k_2 \cdot 10^4$ (min^{-1})
Dimethylanilin	58,9
m-Nitro-dimethylanilin	2,38
p-Nitro-dimethylanilin	0

Wie hat man sich nun den Übergang des Zwitterions XIII in das isolierte Addukt XI vorzustellen? Da die Kinetik der Adduktbildung keine Störung in Form einer Induktionszeit erkennen läßt, müssen die Folgereaktionen sehr rasch sein. In der Vermutung einer *Ylid-Umlagerung* nach den von G. Wittig[28]) studierten Vorbildern stimmen wir mit G. W. Kenner u. R. J. Stedman[24]) überein:



Ein entsprechendes Reaktionsschema wurde auch von H. Böhme und W. Krause[29]) für die Entmethylierung des Trimethylamins mit Chlor vorgeschlagen. Dort löst das Amin zunächst eine Heterolyse der Chlormolekel aus; im N-Chlor-trimethyl-ammoniumion wandert als Folgereaktion eines Protonenentzugs das Chlor vom

[28]) Angew. Chem. **63**, 15 (1951).

[29]) Ber. dtsch. chem. Ges. **84**, 170 (1951); Angew. Chem. **63**, 531 (1951). Vgl. dagegen L. Horner u. G. Podschus, Angew. Chem. **63**, 531 (1951).

Stickstoff an den Kohlenstoff zu einer XI analogen Verbindung. Wie weit auch für die anderen Methoden zur Entalkylierung tertiärer Amine ein solches *polares Reaktionsschema* zutreffend ist, muß das Experiment lehren[30]).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit mit einer Sachbeihilfe. Herrn H. Geyer u. Frl. D. Graf sei für die Ausführung der Mikroanalysen gedankt.

Beschreibung der Versuche

Azo-dicarbonsäure-diäthylester und Cyclohexanon

Standardansätze

1,0 g Azoester und 2,0 g frisch destilliertes Cyclohexanon wurden auf siedendem Wasserbad 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Anschließend wurde der Überschuß der Komponenten i. V. abgezogen. Beim Aufnehmen des Rückstandes in wenig Benzol kristallisierten 0,08—0,12 g *Hydrazo-dicarbonsäure-ester* aus. Bei der Hochvakuum-Destillation des Eindampfrückstands aus dem Mikrokölbchen wurden bei 110—130°/0,0005 802 mg eines blaßgelben Öls übergetrieben, das nach längerem Stehen, rascher nach Animpfen, durchkristallisierte. Nach Waschen mit sehr wenig Cyclohexan-Essigester erhielt man 753 mg *Addukt* vom Schmp. 73—76°, einer Rohausbeute von 48% d. Th. entsprechend. Mehrfaches Umlösen aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch führte zu farblosen Nadeln mit dem Schmp. 86—86,5°. Das Addukt ist leicht löslich in den Alkoholen und in Benzol, mäßig löslich in Wasser; in Petroläther ist es zwar wenig löslich, scheidet sich aber beim Abkühlen hartnäckig als Öl ab.

$C_{12}H_{20}O_5N_2$ (272,30)	Ber.	C 52,93	H 7,40	N 10,29
	Gef.	» 52,97	» 7,21	» 10,24

Im Destillationskölbchen verblieben noch 0,28 g eines dunklen Rückstandes als Ergebnis von Nebenreaktionen.

Da die unangenehmen Löslichkeitseigenschaften des Addukts die Reinigung verlustreich machen, wurden bei den Versuchen der Tab.1 und 2 die *Rohausbeuten* an bei 70—75° schmelzendem Material verglichen.

Mit Dibenzoyl-peroxyd. Das HV-destillierte Addukt eines unter Zusatz von 120 mg Peroxyd durchgeführten 4-Stunden-Ansatzes ließ sich nach der Kristallisation vom anhaftenden Öl nur schlecht mit Cyclohexan-Essigester befreien; hier wurde das Rohprodukt 24 Stunden auf Ton abgepreßt: 0,278 g vom Schmp. an 71—75° (18% d. Th.).

Mit p-Benzochinon. Der 24-Stunden-Ansatz unter Verwendung von 150 mg Chinon war braunschwarz gefärbt und wurde zunächst bis 160°/12 von Chinon und überschüssigen Ausgangsmaterialien befreit. Beim Aufnehmen des rohen HV-Destillats in Benzol blieben fast 0,2 g kristallisierten Hydrazo-esters zurück. Aus dem gelösten Anteil wurde bei 115—130°/0,0005 0,437 g nahezu farbloses Addukt erhalten mit Rohschmp. 68—73° (28% d. Th.).

Mit Schwefelsäure. Ein mit 0,1 ccm konz. Schwefelsäure versetzter Normalansatz wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. In der braunen Reaktionslösung war dann kein Azoester mehr nachweisbar. Nach Verdünnen mit

[30]) L. Horner, Angew. Chem. **62**, 359 (1950) postuliert für all diese Reaktionen radikalische Mechanismen.

Benzol wurde bei 0° mit gepulverter, wasserfreier Soda neutralisiert und von den Salzen abgesaugt. Die Hochvakuumdestillation lieferte nach einem Vorlauf von Cyclohexyliden-cyclohexanon 1,324 g zähes Öl, das nach der Kristallisation und dem Anreiben mit Cyclohexan-Essigester 1,256 g Addukt vom Schmp. 81—82° ergab.

Mit Kalium-acetat. Durch Aufnehmen in Benzol wurde vom basischen Katalysator und vom Hydrazo-dicarbonester abgetrennt. Auf 0,552 g Rohaddukt folgten bei der Destillation bei 170—180°/0,0005 noch 0,30 g eines violetten, zähen Öls, das nicht näher untersucht wurde. Nach Befreien der Addukt-Fraktion von restlichem Hydrazoester wurden wie oben 0,503 g Cyclohexanon-Addukt vom Schmp. 70—77° isoliert.

Reaktionen des Cyclohexanon-2-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthyl-esters (I)

p-Nitro-phenyl-hydrazon. 0,50 g Addukt wurden mit 0,30 g des Reagens in 1,5 ccm Eisessig und 4,5 ccm Äthanol 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten 0,67 g gelbes Hydrazon (90% d. Th.), dessen bei 200—201° liegender Schmp. beim Umlösen der Substanz aus abs. Alkohol noch um 2° stieg.

$C_{18}H_{25}O_6N_5$ (407,42)	Ber. C 53,06	H 6,19	N 17,19
	Gef. » 52,76	» 6,14	» 17,15

Oxim. Mit Hydroxylamin-HCl in wäßrig-alkoholischer Natronlauge in quantitativer Ausbeute. Aus Alkohol-Wasser Kristalle vom Schmp. 97—98°.

$C_{12}H_{21}O_5N_3$ (287,31)	Ber. C 50,16	H 7,37	N 14,63
	Gef. » 50,28	» 7,39	» 14,88

Reduktion mit Natrium-borhydrid. 2,60 g Cyclohexanon-Addukt wurden in 6 ccm Methanol mit der methanolischen Lösung von 0,30 g 30-proc. Natrium-borhydrids versetzt und nach einstündigem Stehen kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Ansäuern mit 2n-Schwefelsäure wurde das Reduktionsprodukt in Methylenchlorid aufgenommen und anschließend im Hochvakuum destilliert. Bei 140—160°/0,001 gingen 2,59 g farblosen Öls über, das aus Benzol-Cyclohexan spontan kristallisierte: 2,38 g vom Schmp. 104—106° (91% d. Th.). Nach mehrfachem Umlösen aus Benzol-Cyclohexan feine Nadeln, die bei 110 bis 111,5° schmelzen.

$C_{19}H_{22}O_5N_2$ (274,31)	Ber. C 52,54	H 8,08	N 10,21
	Gef. » 52,85	» 7,90	» 10,38

Umesterung des Carbinols zu III bzw. IV. 1,50 g Cyclohexan-1-ol-2-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthylester (II) wurden mit 0,30 g p-Toluol-sulfonsäure in 10 ccm Xylol 8 Stunden im Ölbad am Steigrohr rückflußgekocht. Nach dem Erkalten wurde filtriert, mit Wasser ausgeschüttelt und vom Lösungsmittel befreit. Die HV-Destillation ergab bei 140—155°/0,004 als Hauptfraktion 0,441 g eines farblosen Öls, aus dem nach Aufnehmen in Benzol-Cyclohexan 0,196 g farbloser Stäbchen vom Schmp. 137—137,5° erhalten wurden.

$C_{10}H_{16}O_4N_2$ (228,24)	Ber. C 52,62	H 7,07	N 12,28
	Gef. » 52,70	» 6,97	» 12,37

Cyclopentanon und Azo-dicarbonsäure-diäthylester

1,0 g Azo-dicarbonester und 2,0 g des Ketons werden unter Stickstoff eingeschmolzen und im Rohr 6 Stunden auf 130°, anschließend noch 2 Stunden auf 150° erhitzt. Die Destillation des braunschwarzen Gemischs lieferte nach einem Vorlauf von Cyclopentanon bei 130—160°/0,001 1,11 g farbloses Öl, wobei ein kohliger Rückstand hinterblieb. Die benzolische Lösung der Hauptfraktion

schied 35 mg Hydrazo-ester aus. Nach dem Abdampfen des Benzols kristallisierte der Rückstand durch (Rohausbeute 57% d. Th.). Aus Cyclohexan-Essigester farblose Nadeln des Addukts, die bei 69—70° schmelzen.

$C_{11}H_{18}O_5N_2$ (258,27)	Ber.	C 51,15	H 7,03	N 10,85
	Gef.	» 51,44	» 6,89	» 11,30

Die gleiche Verbindung, der *Cyclopentanon-2-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthylester*, wurde auch aus den Komponenten unter der Einwirkung von konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur erhalten.

Acetaldehyd und Azo-dicarbonsäure-diäthylester

Im Gegensatz zu dem kristallisierten Addukt aus Azo-dimethylester und Acetaldehyd[5]) zeigt der *Acet-hydrazid-N,N'-dicarbonsäure-diäthylester* keine Kristallisationsneigung.

Nach 6 Tagen Stehen von 1,0 g Azoester mit überschüssigem Acetaldehyd bei Raumtemperatur wurde i. V. der Aldehyd abgezogen. Die anschließende Destillation ergab nach einem kleinen Vorlauf von Azo-dicarbonester bei 100—105°/0,1 1,15 g eines hellgelben zähen Öls, das nach erneuter Destillation farblos anfiel und analysiert wurde. Ausbeute 92% d. Th.

$C_8H_{14}O_5N_2$ (218,21)	Ber.	C 44,03	H 6,47	N 12,85
	Gef.	» 44,23	» 6,40	» 12,82

Bei den *Standardansätzen* der Tab. 3 wurden die Komponenten in Cyclohexan-Lösung in verschlossenen Kölbchen, ohne daß für die Entfernung des Luftsauerstoffs Sorge getragen wurde, 48 Stunden bei 10—15° im Dunkeln belassen. Aufarbeitung durch Destillation aus dem Mikrokölbchen wie oben.

Cyclohexen und Azo-dicarbonsäure-diäthylester

6-stündiges Kochen von je 1,0 g Azoester und Cyclohexen im 130°-Ölbad führte bei der Aufarbeitung nach einem kleinen Vorlauf von Azoester zu 1,00 g hellgelben zähen Öls, das bei 130—145°/0,1 überging und nach längerem Stehen vollständig kristallin erstarrte. Nach Auswaschen mit wenig Cyclohexan Schmp. 55—56°. Rohausbeute 71% d. Th. an *Cyclohexenyl-3-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diäthylester*.

$C_{12}H_{20}O_4N_2$ (256,30)	Ber.	C 56,23	H 7,87	
	Gef.	» 56,35	» 7,60	

Für die *Standardansätze* der Tab. 4 wurde sorgfältig von Peroxyden befreites Cyclohexen verwendet. 1,0 g Azoester und 2,0 g Cyclohexen wurden jeweils im Schliffkölbchen 6 Stunden auf siedendem Wasserbad unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach Zugabe von 20 ccm Benzol wurde mit gesättigter, wäßriger Natriumsulfit-Lösung durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels ging bei 115 bis 130°/0,001 das Addukt nahezu farblos über: 0,633 g = 43% d. Th. Der nach Animpfen erhaltene Kristallkuchen schmolz ohne weitere Behandlung bei 50 bis 55°. Oberhalb 140° konnten noch 43 mg gelbes Harz übergetrieben werden als Ergebnis einer geringfügigen Nebenreaktion, vielleicht der Bildung eines 1:2-Addukts. Ein Ansatz mit nur 2 Stunden Reaktionszeit ergab 0,200 g farbloses Addukt vom Schmp. 52—54° (14% d. Th.).

Beim Ansatz mit *0,15 g Azo-isobuttersäure-nitril* (16 Mol-Proc.) war schon nach 15 Min. die Farbaufhellung deutlich, nach 45 Min. die Reaktion praktisch abgeschlossen. Bei der wie oben durchgeführten Aufarbeitung wurde bis 150°/12 ein Vorlauf von *Tetramethyl-bernsteinsäure-dinitril* erhalten. Bei der Hochvakuumdestillation folgten auf 1,241 g Rohaddukt noch 0,133 g eines zähen Öls.

Die Addukt-Fraktion zeigte nach Durchkristallisieren einen Schmp. von 47—50°. Da die Radikale aus dem Azonitril selbst auch mit Azoester reagieren, erscheint eine geringe Verunreinigung des Cyclohexen-Addukts mit den nicht rein erhaltenen Produkten der letztgenannten Reaktion möglich.

Die erwähnte, von A. Cadus[7]) durchgeführte Reaktion von 5 g *Azo-isobutyronitril* mit 10 g *Azo-dicarbonsäure-diäthylester* in 20 ccm sied. Benzol lieferte nach 24 Stunden Reaktionszeit bei der Aufarbeitung neben etwa 2 g Tetramethylbernsteinsäure-dinitril einen bei 140—180°/0,001 übergehenden, 5,05 g starken Ölanteil, dem bei 190—235°/0,001 noch 1,3 g eines roten Harzes folgten. Die Analyse der gelben Hauptfraktion ist mit einem Gemisch von *N-(Dimethyl-cyan-methyl)-hydrazo-dicarbonester* und dem Addukt zweier Dimethyl-cyan-methyl-Radikale an Azo-dicarbonester vereinbar.

Gef. C 51,83 H 6,57 N 17,76

Beim Standardansatz Cyclohexen-Azoester in Gegenwart von 0,15 g *p-Benzochinon* wurde nach 6-stündiger Reaktionszeit der Inhibitor über saure Folgeprodukte beim Ausschütteln mit alkalischer Sulfitlösung in die wäßrige Phase gebracht. Die übliche Aufarbeitung gab 0,330 g Addukt vom Schmp. 51—52°.

Der mit 0,6 ccm frisch dest. *Acryl-nitril* durchgeführte Ansatz wurde nach 6 Stunden sofort i. V. von Acryl-nitril und überschüssigem Cyclohexen befreit. Bei 120—135°/0,002 gingen 0,270 g Addukt mit dem Schmp. 50—52° über.

Der 1-Stunden-Ansatz mit und ohne *Polyphosphorsäure* gab 119 mg resp. 100 mg vollständig durchkristallisierten Addukts.

Azo-dicarbonsäure-diäthylester und Ameisensäure-ester

1,0 g Azo-dicarbonester und 2 ccm *Ameisensäure-äthylester* wurden 24 Stunden unter Stickstoff im Rohr auf 130° erhitzt. Beim Öffnen wies das Rohr beträchtlichen Druck auf. Aus der orangefarbenen Lösung wurde der Ameisensäureester abdestilliert, anschließend der als Nebenprodukt entstandene *Hydrazodicarbonester* mit Benzol zur Kristallisation gebracht. Nach einem Vorlauf von Azoester ergab die Destillation bei 0,001 mm zwischen 120 und 125° 0,539 g eines blaßgelben Öls. Das nach der Feinfraktionierung farblose Öl kristallisierte nicht und wurde unmittelbar analysiert.

$C_9H_{16}O_6N_2$ (248,23)	Ber.	C 43,54	H 6,50	N 11,29
	Gef.	» 43,99	» 6,01	» 11,60

Molgew. nach Rast (Campher): 249.

Es dürfte sich um den *Hydrazin-tricarbonsäure-triäthylester* handeln.

Für die Vergleichsversuche mit und ohne Initiator wurde der *Ameisensäure-amylester* gewählt, da er die Durchführung der Reaktion im offenen Gefäß gestattet. 1,0 g Azoester und 1,35 g Amyl-formiat wurden 8 Stunden auf sied. Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des Überschusses der Reaktionsteilnehmer wurde bei 130—135°/0,001 das ölige Addukt in einer Menge von 0,125 g erhalten. Einem Parallelansatz wurden in Abständen von 2 Stunden 4 Chargen von je 100 mg Azo-isobuttersäure-nitril zugesetzt. Hier betrug die Ausbeute am farblosen Addukt 0,760 g (47% d. Th.).

Azo-dicarbonsäure-diäthylester und Dimethyl-anilin

Die Lösung von 1,0 g Azoester in 4 ccm Cyclohexan wurde auf den Zusatz der äquimolaren Menge Dimethyl-anilin (0,70 g) hin tiefrot. Beim 2-stündigen Kochen auf siedendem Wasserbad hellte sich die Farbe nach gelb auf. Nach Stehen im Kühlschrank wurde abgesaugt und mit Cyclohexan gewaschen: 1,53 g eines nahezu farblosen Rohprodukts vom Schmp. 73—75° (90% d. Th.). Das reine Addukt XI schmilzt bei 75—76°[22]).

Offensichtlich wird ein kleiner Teil des Azoesters in Nebenreaktionen verbraucht. Die Addukt-Ausbeute ließ sich nämlich beim Arbeiten mit 20% Überschuß Dimethyl-anilin und 8 Stunden Reaktionszeit nur auf 92% d. Th. steigern.

In Vergleichsversuchen wurde die Wirkung eines Inhibitors geprüft. Dazu erwärmten wir 1,0 g Azoester und 0,70 g Dimethyl-anilin in 6 ccm Cyclohexan 3 Stunden auf 42°. Nach Abkühlen, Animpfen und Stehen im Kühlschrank erhielt man 1,32 g Addukt, das bei 72,5—75° schmolz (78% d. Th.). Ein in Gegenwart von 0,10 g *Dibiphenylen-äthylen* durchgeführter Ansatz ergab 1,34 g vom Schmp. 72—74° (79% d. Th.), noch schwach rot gefärbt von einer Verunreinigung durch Dibiphenylen-äthylen.

Kinetische Messungen

Vorversuche, eine analytische Bestimmung des Azo-dicarbonesters auf die Stickstoff-Freisetzung bei der Behandlung mit Hydrazinhydrat zu gründen, verliefen unbefriedigend; man muß mit einem empirischen Proportionalitätsfaktor rechnen, der zudem stark von den äußeren Bedingungen abhängt. Dagegen erwies sich die *jodometrische Bestimmung des Azoesters* als vorteilhaft. Aus einer Lösung von Natriumjodid in Eisessig wird genau 1 Mol Jod freigesetzt; in zahlreichen Kontrollversuchen überzeugten wir uns davon, daß die in der Lösung auftretenden tertiären aromatischen Amine keine Störung verursachen. Selbst in Gegenwart sekundärer Amine erhielten wir nach vorausgehender Behandlung mit Acetanhydrid einwandfreie Resultate. Der folgende Versuch möge die Arbeitsweise charakterisieren.

0,76 g Dimethylanilin wurden mit 5 ccm Dioxan in einem 25-ccm-Meßkolben im Thermostaten auf 60° ± 0,1° einreguliert. Nach Erreichen der Temperaturkonstanz wurde 1,00 ccm Azoester zugefügt, kurz umgeschüttelt und sofort eine die Konzentration zur Zeit Null definierende 1-ccm-Probe entnommen. Die Proben werden jeweils in 10 ccm reinem Eisessig mit 1 g reinem Natriumjodid behandelt, worauf sofort die Freisetzung des Jods beginnt. Nach 5 Min. Stehen wurde mit 0,1n-Thiosulfat unter Zusatz von Stärke titriert. Die Größe des Ansatzes gestattet die Aufnahme von 5—6 Konzentrationswerten, die Anfangskonzentration mitgerechnet. In den meisten Fällen — nur der Versuch mit m-Nitro-dimethylanilin machte eine Ausnahme — wurden die Reaktionen bis zum $^2/_3$-Umsatz verfolgt. Die Auswertung erfolgte nach dem einfachen Schema:

$$k_2 t = 1/c_t - 1/c_0 \cdot$$

Azo-dicarbonsäure-diäthylester und m-Nitro-dimethylanilin

1,0 g Azoester und 0,95 g m-Nitro-dimethylanilin wurden in 4 ccm Cyclohexan 24 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Beim Erkalten wurde das Reaktionssystem zweiphasig. Die untere Schicht kristallisierte beim Anreiben durch und lieferte nach Umlösen aus wenig abs. Äthanol große gelbe Kristalle vom Schmp. 83—84°.

$C_{14}H_{20}O_6N_4$ (340,33)	Ber.	C 49,40	H 5,92
	Gef.	» 49,74	» 6,08

Unter den gleichen Bedingungen war mit *p-Nitro-dimethylanilin* noch keine Adduktbildung zu erzielen.

Über Thiazoline

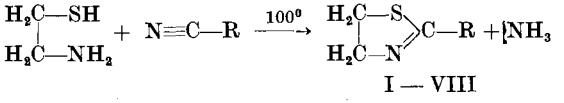
Von *Richard Kuhn* und *Friedrich Drawert*

(Aus dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingelaufen am 11. August 1954)
(Mit 9 Figuren im Text)

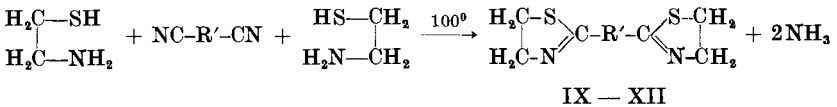
1. Die Ringschluß-reaktion

Erhitzt man ein Nitril unter Zusatz der molaren Menge Cysteamin (β-Mercapto-aethylamin) auf 100°, so beobachtet man Entwicklung von Ammoniak, die meist nach 1—2 Stunden beendet ist:



I — VIII

Es ist zweckmäßig, die Reaktion unter Ausschluß von Luft, z. B. unter Stickstoff, durchzuführen. Das gebildete Thiazolin kann leicht durch Destillation i. V. gewonnen werden. In vielen Fällen erhält man es dabei sofort kristallisiert. Mit R = H ist uns die Reaktion nicht gelungen: aus Blausäure und Cysteamin im Rohr erhielten wir nur asphaltartige Produkte. Mit R = CH_3 (I), = C_2H_5 (II), = $CH_2 \cdot COOC_2H_5$ (III), = C_6H_5 (IV), = $CH_2 \cdot C_6H_5$ (V), = α-Naphthylmethyl (VI), = β-Pyridyl (VII), = β-Indolylmethyl (VIII) war die Kondensation leicht durchführbar. Mit 4 Dinitrilen, die beidseitig reagierten, nämlich mit Dicyan, Malonsäure-dinitril,



IX — XII

Bernsteinsäure-dinitril und Adipinsäure-dinitril, konnten die Dithiazolinyl-verbindungen IX (R′ = 0), X (R′ = $-CH_2-$), XI (R′ = $-CH_2 \cdot CH_2-$) und XII (R′ = $-CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2-$) in guten bis sehr guten Ausbeuten (Tab. 1) gewonnen werden. Da man nach H. Bestian[1]) Cysteamin aus Aethylenimin + Schwefelwasserstoff in 80—90-proc. Ausbeute erhalten kann (H. Bestian gab 70—80% an), liegt ein bequemes und ergiebiges Verfahren zur Darstellung von Thiazolinen vor.

[1]) Liebigs Ann. Chem. **566**, 224 (1950).

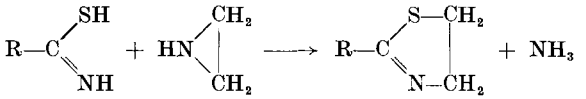
Tab. 1. Thiazoline aus Nitrilen + Cysteamin
Laut Literatur waren bisher, auf anderen Wegen, nur die Verbindungen I, II, IV und IX erhalten worden

Thiazolin	Formel	Ausgangsnitril	Sdp. oder Schmp.	Ausbeute (% d. Th.)
2-Methyl-thiazolin	I	Acetonitril	143–145°/760	80
2-Äthyl-thiazolin	II	Propionitril	160–163°/760	62
Thiazolinyl-2-essigester	III	Cyanessigester	42–43°	59
2-Phenyl-thiazolin	IV	Benzonitril	105–107°/2	89
2-Benzyl-thiazolin	V	Benzylcyanid	120–122°/2	88
2-(Naphthyl-1′-methyl)-thiazolin	VI	α-Naphthacetonitril	185–195°/7	78
2-(β-Pyridyl)-thiazolin	VII	Nicotinsäurenitril	137–139°/5	89
2-Skatyl-thiazolin	VIII	β-Indolylacetonitril	102–103°	72
2,2′-Dithiazolinyl	IX	Dicyan	129–130°	52
2,2′-Dithiazolinyl-methan	X	Malodinitril	65–66°	84
α,β-Di-(thiazolinyl-2)-äthan	XI	Bernsteinsäure-dinitril	52°	64
α,δ-Di-(thiazolinyl-2)-butan	XII	Adipinsäure-dinitril	36–37°	68

Im Gegensatz zur Chemie der Thiazole, die viel eingehender erforscht ist[2]) und durch die Strukturaufklärung des Aneurins (Vitamin B_1), die Synthese von Cyanin-farbstoffen, sowie durch chemotherapeutisch interessante Vertreter an Interesse gewann, ist diejenige der Thiazoline seit ihrer Erschließung durch S. Gabriel kaum weiterentwickelt worden. Die von S. Gabriel aufgefundenen Wege a) Umsetzung von Alkylen-dibromiden mit Thio-amiden[3]), b) Einwirkung von β-Bromalkylamin-salzen auf Thio-amide[4]), c) Erhitzen von N,N′-Diacyl-cystaminen mit Phosphorpentachlorid[3]) sind vielfach an harte Reaktionsbedingungen geknüpft, in der Aufarbeitung mühsam und in den Ausbeuten doch nicht befriedigend. Auch sind die erforderlichen Thioamide, namentlich in der aliphatischen Reihe, oft gar nicht leicht rein zu erhalten. Bei eigenen Bemühungen, die von S. Gabriel aufgezeigten synthetischen Wege zu

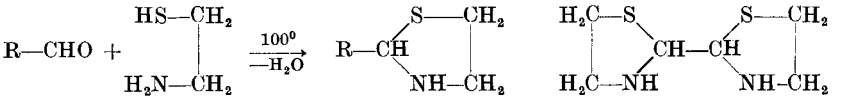
[2]) Kartothek der Thiazolverbindungen, Verlag S. Karger A. G., Basel 1951.
[3]) S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 1117 (1891); vergl. G. Pinkus, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 1083 (1893).
[4]) S. Gabriel u. C. Hirsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2610 (1896).

verbessern, erkannten wir, daß Thioamide mit Aethylenimin, wenn man in Benzol unter Rückfluß kocht, leicht Ammoniak abspalten:



So erhielten wir z. B. aus Phenyl-thioacetamid $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CS \cdot NH_2$ in 64-proc. Ausbeute 2-Benzyl-thiazolin. Da nun die Thioamide aus den Nitrilen durch Addition von H_2S gewonnen werden, war es naheliegend zu prüfen, ob es nicht zweckmäßiger ist, H_2S erst an das Aethylenimin zu addieren und erst dann mit dem Nitril zu kondensieren. So ist das neue Verfahren zur Darstellung von Thiazolinen zustande gekommen.

Für die Gewinnung der völlig hydrierten Thiazole (Thiazolidine) ist Aethylenimin bereits von H. Bestian[1]) mit Erfolg angewandt worden. Er ließ das Imin auf Aldehyde und Ketone einwirken und setzte die erhaltenen Reaktionsprodukte weiter mit H_2S um. Auch hier kann man die Reihenfolge der Reaktionsschritte abändern und das Aethylenimin zunächst mit H_2S zu Cysteamin umsetzen, das anschließend mit dem Aldehyd zur Umsetzung gebracht wird. Hierbei wird 1 Mol H_2O abgespalten:



XIII XIV

Aus Acetaldehyd haben wir so das 2-Methyl-thiazolidin in 75-proc. Ausbeute (H. Bestian 50%) und das 2-Phenyl-thiazolidin (XIII, $R = C_6H_5$) aus Benzaldehyd in einer Ausbeute von 61% d. Th. erhalten. Überraschend leicht reagiert sogar das polymere Glyoxal (1 „Mol") mit Cysteamin (2 Mole) unter Bildung der einfachsten Verbindung, die aus 2 Thiazolidin-resten aufgebaut ist, 2,2'-Dithiazolidinyl (XIV), das aus Aethanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 179—180° kristallisiert. Ob die meso- oder die racem-Form vorliegt, ist unbekannt.

Zum Unterschied von den Thiazolinen geben die von uns erhaltenen Thiazolidine auf Zusatz von gesättigter alkoholischer Pikrinsäure keine Fällung. Hiervon kann man zur Trennung von Gemischen Gebrauch machen. Erhitzt man zum Beispiel 2-Phenyl-thiazolidin 10 Min. über den Schmp., der bei 109—110° liegt, und destilliert anschließend unter 10^{-3} Torr, so geht ein schwach gelbes Öl über, das nur teilweise erstarrt. Die Kristalle sind unverändertes Thiazolidin (Mischprobe). Der nicht krist. Anteil gibt mit alkohol. Pikrinsäure gelbe Rhomben vom Schmp. 175—176°, die sich als

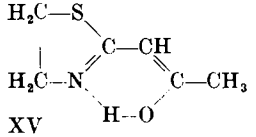
identisch mit dem Pikrat des 2-Phenyl-thiazolins erweisen (Mischschmp. 175—176°). Es hat also teilweise Dehydrierung stattgefunden. Durch fraktionierte Destillation lassen sich Gemische von Thiazolidinen und Thiazolinen nicht so leicht trennen. Die höheren Schmelzpunkte bzw. geringeren Löslichkeiten der Thiazolidine gestatten jedoch vielfach eine Trennung durch Kristallisation.

2-Methyl-, 2-Phenyl-thiazolin u. a. geben mit HCl-Gas in trokkenem Äther Fällungen von farblosen, kristallisierten Hydrochloriden, die meist sehr hygroskopisch sind und sich in Wasser mit saurer Reaktion (Hydrolyse) leicht lösen. 2-Methyl-, 2-Phenyl-thiazolidin u. a. geben unter denselben Bedingungen keine Hydrochlorid-Fällung. Jodmethyl wird von den Thiazolinen (I, V, VI) bei 60 - 70° rasch und glatt unter Bildung der schön krist. Jodmethylate addiert. Unseren Bemühungen, daraus durch Abspaltung von HJ die zugehörigen Methylenbasen darzustellen, war kein Erfolg beschieden.

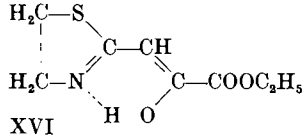
2. Die Reaktionsfähigkeit der 2-ständigen Methylgruppe

2-Methyl-thiazolin (I) reagiert mit Methyl-magnesiumjodid nach Zerewitinoff unter Methanbildung. Nach 5 Min. wurden bei 20° 0,17% und bei 95° 0,72% akt. H gefunden. Mit Lithiumphenyl in Äther erhält man einen citronengelben Niederschlag. Durch schweres Wasser läßt sich die μ-ständige Methylgruppe leicht deuterieren. Mit Aldehyden tritt sie unter Wasserabspaltung in Reaktion. All diese Erscheinungen lassen eine weitgehende Analogie zum Verhalten des α- und γ-Picolins, des μ-Methyl-thiazols usw. erkennen. Sie zeigen, daß im N- und S-haltigen Hetero-ring die Anwesenheit von einer Doppelbindung ausreicht, um die benachbarte Methylgruppe so reaktionsfähig zu machen.

Die citronengelbe Lithium-verbindung liefert mit Acetylchlorid farblose Kristalle vom Schmp. 100—101°. Diese haben sich durch Misch.-schmp. und Debye-Scherrer-aufnahmen als identisch erwiesen mit dem 2-Acetonyl-thiazolin(XV), das R. Kuhn, G. Quadbeck und E. Röhm[5]) aus 2-Methyl-thiazolin + Keten bereits erhalten hatten. Auch die Pikrate der auf beiden Wegen erhaltenen Verbindungen sowie die Kupfer-Komplexsalze stimmen überein. Die neue Synthese erscheint als wertvolle Stütze der angegebenen Formulierung.



XV



XVI

[5]) Chem. Ber. **86**, 470 (1953).

Mit Oxalester + Kaliumaethylat in Äther gibt das 2-Methyl-thiazolin einen gelben Niederschlag, dessen Zerlegung mit verd. Säure eine farblose Substanz $C_8H_{11}O_3NS$ vom Schmp. 133,5 bis 134,5° liefert. Es handelt sich um die Enolform des 2-Methyl-thiazolinoxalesters, d. h. um den α-Oxy-β-thiazolinyl-2-acrylsäure-aethylester (XVI), der mit Eisen (III)-chlorid eine dunkelrote Farbe und mit Kupfer(II)-acetat eine gelbgrüne Fällung gibt, die mit olivgrüner Farbe in Chloroform löslich ist.

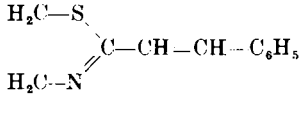
Sehr leicht — nämlich schon ohne Zusatz von Chlorzink, das im Falle des α-Picolins erforderlich ist[6]) — kondensiert sich 2-Methyl-thiazolin mit Benzaldehyd zum α-Phenyl-β-thiazolinyl-2-aethylen(XVII) (Ausb. 93% d. Th.). Verwendet man Salicylaldehyd, 5-Chlor- oder 5-Bromsalicylaldehyd, so ist es allerdings gut bzw. erforderlich etwas Piperidin bzw. Piperidin-acetat zuzugeben.

Schmp. der Kondensationsprodukte mit

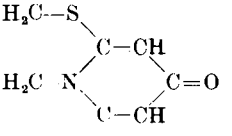
Benzaldehyd	101—102°	5-Chlor-salicylaldehyd	219—220°
Salicylaldehyd	191—192°	5-Brom-salicylaldehyd	216°(Zers.)

Die 3 angeführten Derivate des Salicylaldehyds bzw. seiner 5-Chlor- und 5-Bromverbindung sind farblos, lösen sich jedoch in verd. Säuren mit gelber Farbe. Die gelben Hydrochloride wurden auch kristallisiert erhalten. Mit Kupfer(II)-acetat liefern diese Basen keine Kupferkomplexe. Auf Grund der UR-Spektren, die Herr Dr. W. Otting vermessen hat, ist damit zu rechnen, daß die Aethylenbindungen trans-Konfiguration besitzen.

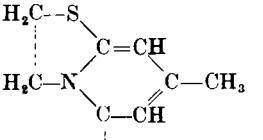
Eingehender untersucht haben wir die Umsetzung von Diketen mit 2-Methyl-thiazolin. Sie verläuft stark exotherm und liefert zähe Reaktionsmassen, aus denen Dehydracetsäure isoliert werden konnte. Arbeitet man in Eisessig (Zutropfen des Diketens, Temp. nicht über 80°), so erhält man eine farblose Verbindung C_8H_9ONS vom Schmp. 92°, für die wir die Formulierung XVIII für wahrscheinlich halten. Sie ist verschieden von der Verbindung C_8H_9ONS, Schmp.



XVII



XVIII



XIX

λ_{max} −320mμ, $\varkappa \cdot 10^3 = 14{,}5$ $\lambda_{max} = 325\,m\mu$, $\varkappa \cdot 10^3 = 54{,}0$

[6]) C. Harries u. H. Lénart, Liebigs Ann. Chem. **410**, 95 (1915).

104—105°, die aus 2-Methyl-thiazolin und Keten erhalten worden war[7]) und für die Formel XIX in Betracht gezogen wurde. Eine Diskussion der Formeln (XVIII und XIX) soll im Zusammenhang mit derjenigen der Ultrarot-Spektren erfolgen. Die UV-Absorptions-Spektren der beiden Isomeren C_8H_9ONS in Methanol sind in Fig. 1 wiedergegeben.

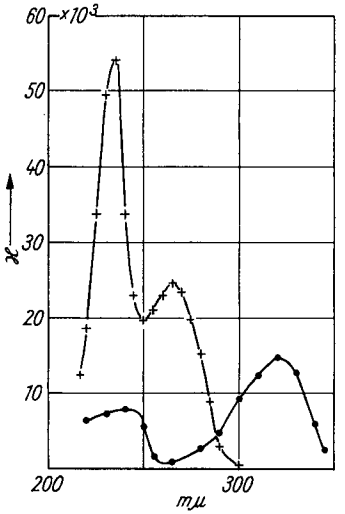
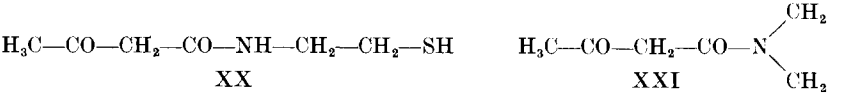


Fig. 1.
· · · · · · C_8H_9ONS vom Schmp. 92°.
+ − + − + − + C_8H_9ONS vom Schmp. 104—105°.

Nachdem N-Acetyl-cysteamin $H_3C \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot SH$ durch Wasserabspaltung mit Kieselgel in 70-proc. Ausbeute in 2-Methyl-thiazolin verwandelt werden kann[7]), haben wir geprüft, ob nicht in entsprechender Weise aus dem noch unbekannten N-Acetoacetyl-cysteamin(XX) durch Cyklisierung ein neuer Weg zum gefäßwirksamen 2-Acetonyl-thiazolin (XV) gefunden werden kann. Das N-Acetoacetyl-cysteamin (XX) konnten wir auf 2 Wegen in sehr hohen Ausbeuten als blaßgelbes Öl gewinnen: a) aus Cysteamin durch Zutropfen der ber. Menge Diketen, b) durch Anlagerung von Diketen an Aethylen-imin*) zum Acetoacetyl-aethylenimid (XXI) und anschließende Öffnung des Dreirings durch Einleiten von H_2S. Das Verfahren a) verdient den Vorzug. Denn das nach b) entstehende Imid (XXI) polymerisiert beim Erwärmen mit explosionsartiger Heftigkeit



und läßt sich nur in Lösung handhaben; auch wirkt es auf Acetoacetyl-cysteamin als Polymerisationsbeschleuniger.

Alle Versuche, XX durch Wasserabspaltung, mit Kieselgel, saurem Aluminiumoxyd, Borsäureanhydrid u. a. in XV zu verwandeln, blieben erfolglos. Es erfolgte lediglich Dehydrierung zu N,N'-Diacetoacetyl-cystamin (XXII)

$H_3C \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot S \cdot S \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$,

[7]) R. Kuhn, G. Quadbeck u. E. Röhm, Chem Ber. **86**, 468 (1953).

*) Die entsprechende Addition von Keten an Äthylenimin hat bereits H. Bestian a. a. O. beschrieben.

das bei 121—122° schmilzt und nach Einwirkung von KCN mit Nitroprussidnatrium-lösung eine blauviolette Farbe gibt. Die Konstitution des Disulfids(XXII) folgt daraus, daß wir es auch aus Cystamin $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot S \cdot S \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ durch Addition von 2 Molen Diketen erhalten haben. Unseres Wissens war das Cystamin bisher nur in öliger Form bekannt. Bei der Destillation eines solchen Produktes unter 10^{-3} Torr ging ein farbloses Öl über, das im Verlaufe von 1—2 Tagen durchkristallisierte. Nach dem Waschen mit wenig Aceton lag der Schmp. des Cystamins bei 135—136°.

3. UV-Absorptions-spektren; Deuterierung

Ob 1 oder 2 Doppelbindungen im Hetero-ring vorliegen, macht für die Lage und Höhe der Absorptions-banden im UV unerwartet wenig aus (Vergleich von 2-Methyl-thiazolin mit 2-Methyl-thiazol,

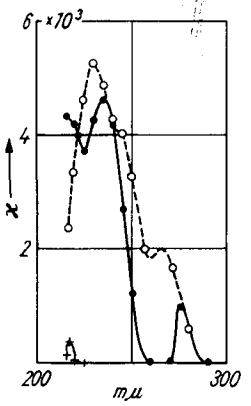


Fig. 2. (Lösungsmittel Methanol)
•—•—• 2-Methyl-thiazol;
o—o—o 2-Methyl-thiazolin (I);
+—+—+ 2-Methyl-thiazolidin

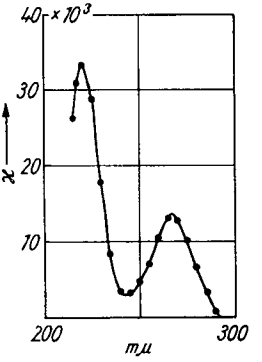


Fig. 3. (Lösungsmittel Methanol) Jodmethylat von I

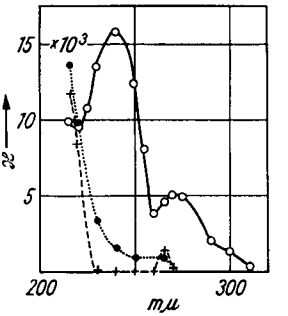


Fig. 4. (Lösungsmittel Methanol)
•····•····• 2-Benzyl-thiazolin (V);
+—+—+ 2-Benzyl-thiazolidin;
o—o—o 2-Phenyl-thiazolin (IV)

Fig. 2). Die völlig hydrierte Verbindung (2-Methyl-thiazolidin) absorbiert, der Erwartung entsprechend, über 220 mμ nur äußerst schwach. Bei Bildung des Jodmethylats ändert sich die Lage der Banden nur geringfügig, doch steigt deren Intensität auf das 6- bis 7-fache (Fig. 3). Den Einfluß der Konjugation für Substituenten in 2-Stellung (μ-Stellung) zeigt Fig. 4: die Phenyl-verbindung absorbiert langwelliger und viel stärker als das Benzyl-derivat.

Daß der Thiazolinyl-2-essigester (III) bei 290 mμ eine starke Bande zeigt (Fig. 5), während das 2-Benzyl-thiazolin (Fig. 4) über 240 mμ kaum noch absorbiert, widerspricht der an Polyenen festgestellten annähernden Äquivalenz von C_6H_5 und $COOC_2H_5$. Der erstaunlich große Unterschied beruht, wie die Analyse der UR-Spektren ergab, sehr wahrscheinlich auf Enolisierung und Chelierung:

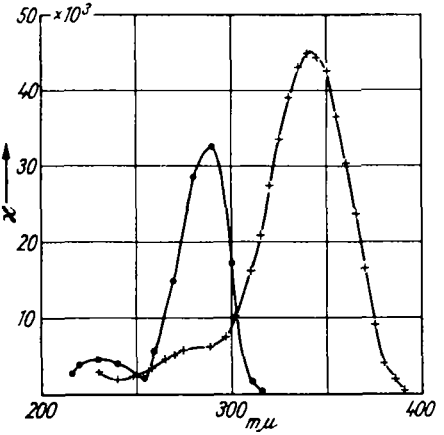
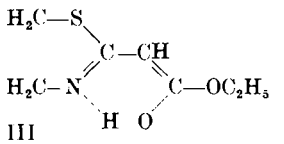


Fig. 5. (Lösungsmittel Äthanol)
•—•—• Thiazolinyl-2-essigester (III);
+ – – – + α-Oxy-β-thiazolinyl-2-acrylsäureäthylester (XVI)



III

Noch stärker machen sich Konjugation und Chelierung beim Kondensationsprodukt von 2-Methyl-thiazolin mit Oxalester (XVI) geltend: $\lambda_{max} = 342$ mμ (Fig. 5).

Als Beispiel für den Einfluß der Salzbildung von Thiazolinen mit Mineralsäuren diene Fig. 6. Man erkennt, daß im Langwelligen (um 340 mμ) Base und Hydrochlorid ganz nahe übereinstimmen, während im Kurzwelligen (um 240 mμ) das Hydrochlorid bedeutend stärker als die Base absorbiert.

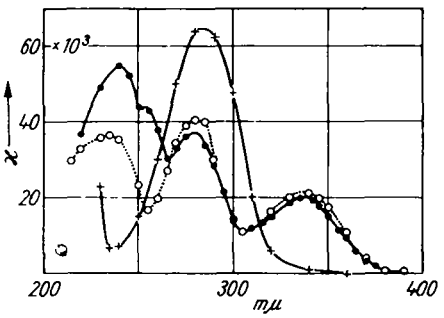
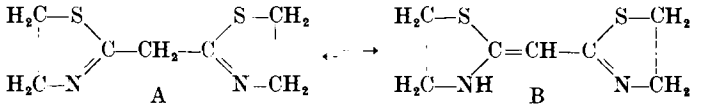


Fig. 6. (Lösungsmittel Methanol)
o---o---o α-(5-Brom-2-oxyphenyl)-β-thiazolinyl-2-äthylen;
•—•—• Chlorhydrat davon;
+ — + — + α-Phenyl-β-thiazolinyl-2-äthylen (in Äthanol) (XVII)

Was vom Vergleich Thiazol/Thiazolidin gesagt wurde, gilt auch, wenn je 2 dieser Ringsysteme im selben Molekül vorliegen: das 2,2′-Dithiazolidinyl (XIV) absorbiert über 250 mμ praktisch nicht mehr; das 2,2′-Dithiazolinyl (IX) zeigt eine schöne Bande bei 280 mμ (Fig. 7).

Eigenartig mutet die UV-Absorptions-kurve des 2,2′-Dithiazolinyl-methans (X) an. Sie

ist von derjenigen anderer Thiazoline wesentlich verschieden (Fig. 8). Vermutlich liegt ein Gleichgewicht vor, so daß die 3 Banden, die langwelliger als 300 mμ sind, von der Konjugation, die Form B besitzt, herrühren können. Die UR-Spektren passen gut zu dieser Vorstellung.



Nach 10-stündigem Aufbewahren einer Lösung von 2-Methylthiazolin in schwerem Wasser läßt das UR-Absorptionsspektrum der zurückgewonnenen Substanz keine Änderung erkennen: die CH_3-Gruppen werden unter diesen Bedingungen nicht deuteriert.

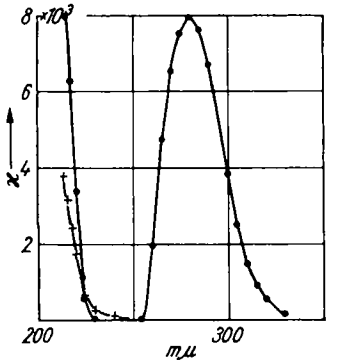


Fig. 7. (Lösungsmittel Methanol)
•– •—• 2,2′-Dithiazolinyl (IX);
–+ 2,2′-Dithiazolidinyl (XIV)

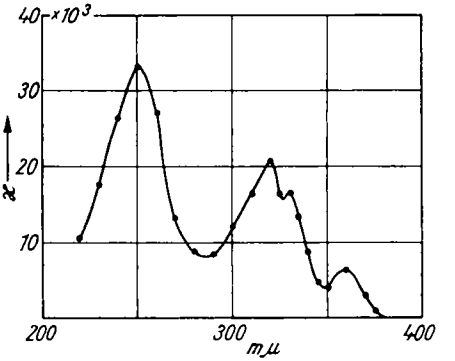


Fig. 8. (Lösungsmittel Methanol)
2,2′-Dithiazolinyl-methan bzw. tautomere Form (X)

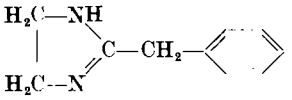
Löst man im D_2O soviel NaOD, daß $_{pH} \sim 13$ erreicht wird, dann ist auch nach 6 Wochen ($\sim 20^0$) erst wenig Deuterium eingetreten. Verwendet man D_3PO_4 in D_2O ($_{pH} = 1—2$) oder Piperidin-acetat in D_2O ($_{pH} = 7{,}5—8$), dann sind schon nach etwa 10 Stunden alle 3 H-Atome der Methylgruppen vollständig durch Deuterium ersetzt.

4. Pharmakologische und mikrobiologische Prüfungen

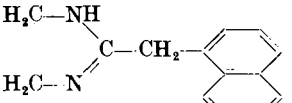
Von den in dieser Arbeit beschriebenen Thiazolinen haben wir insbesondere die 2-Benzyl-(V) und die 2-(Naphthyl-1′-methyl)-verbindung(VI) geprüft, da sie als S-haltige Analoga der Imidazoline (XXIII) und (XXIV) erscheinen, die unter den Namen Priscol und Privin bekannt sind und von M. Hartmann und H. Isler[8]) eingehend pharmakologisch geprüft wurden.

[8]) Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol. **192**, 141 (1939).

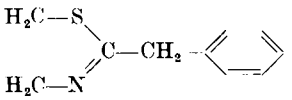
Es hat sich gezeigt, daß die Thiazoline V und VI verhältnismäßig wenig toxisch sind und daß sie beachtliche Wirkungen auf den Kreislauf mit bakteriostatischen Wirkungen in sich vereinen.



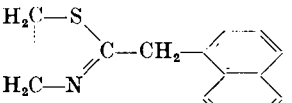
XXIII (Priscol)



XXIV (Privin)



V



VI

Toxizität bei intraperitonealer Injektion an Mäusen von 15—25 g. Die Substanzen wurden mit wenig Tween in Wasser emulgiert; die verwendete Tween-menge allein war ohne Wirkung.

(V) bis 200 mg/kg (18 Mäuse): o. B.; 200—280 mg/kg (34 Mäuse): Lähmungserscheinungen bis zur Bewegungsunfähigkeit, weder cyanotische Symptome noch Krämpfe, Erholung nach 3—5 Stunden; 280—340 mg/kg (12 Mäuse): schwere Lähmungserscheinungen, die länger als 17 Stunden anhalten. 50% der Tiere sterben. 50% der Tiere verharren nach der Injektion über lange Zeit (10—20 Stunden) bewegungslos und erholen sich dann wieder. Nach 2—3 Tagen wieder normal, über 340 mg/kg: 100-proc. Mortalität.

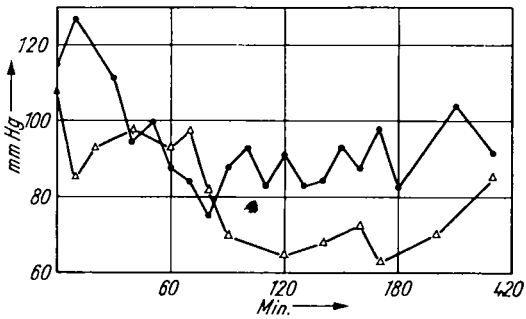


Fig. 9. 2-Benzyl-thiazolin (V)
• -•—• 5 mg/kg; △—△--△ 25 mg/kg

(VI) bis 150 mg/kg (12 Mäuse): o. B.; 150—250 mg/kg (10 Tiere): raschere Atmung, leichte bis schwere tetanische Krämpfe; 250—260 mg/kg (12 Mäuse): 6 Tiere sterben unter tetanischen Krampferscheinungen, der Rest erholt sich nach mehreren Stunden.

Blutdruck an der Schwanzvene nicht narkotisierter Ratten nach dem Prinzip von I. R. Williams, A. Grollmann und T. R. Harrison[9]). Die mit Tween emulgierten Thiazoline wurden Tieren im Gewicht von 180—250 g intraperitoneal injiziert. Einige der Versuchsergebnisse sind in Fig .9 dargestellt.

Am normalen Hund sind V und VI von Herrn Dr. W. Meesmann und Herrn Dr. J. Schmier (Institut für Physiologie am Max-

[9]) J. clin. Invest. **18**,373 (1939).

Planck-Institut für Medizin. Forschung) auf Kreislaufwirkung untersucht worden, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll. Bei intravenösen Gaben von 5—15 mg/kg beobachtet man starke Senkungen (z. B. von 120 → 70—80 mm Hg) des Blutdrucks.

Wie die Registrierung der Durchblutung und des Druckes im Körperkreislauf zu erkennen gibt, wirkt das 2-Benzyl-thiazolin durch Erweiterung peripherer Gefäßbezirke. Nacheinander verabreichte Dosen verstärken einander. Das Jodmethylat des 2-Benzyl-thiazolins, das gut wasserlöslich ist, wirkt gleichartig und etwas stärker.

Unter denselben Bedingungen bewirkt das 2-(Naphthyl-1'-methyl)-thiazolin(VI) bei 2—5 mg/kg Hund intravenös Steigerungen des Blutdrucks und Konstriktion peripherer Gefäßbezirke, so daß es als Antagonist des 2-Benzyl-thiazolins erscheint. Die Naphthylverbindung(VI) besitzt darüber hinaus bei Hunden in Pernocton-Narkose eine gewisse „Weckwirkung".

Die Dijod-methylate des α,β-Di-(thiazolinyl-2)-aethans (XI) und des α,δ-Di-(thiazolinyl-2)-butans (XII) zeigten bei 1 mg/kg an dekapitierten Katzen keine ganglienblockierende Wirkung.

Bakteriostatische Teste

Prüfung von Thiazolinen an Staphylococcus aureus.

Aus der Reihe der α-Phenyl-β-thiazolinyl-2-äthylene zeigte nur das Hydrochlorid des α-(o-Oxy-phenyl)-ß-thiazolinyl-2-äthylens eine nennenswerte Hemmung des Wachstums von Staphylococcus aureus BLAu. Die Wirksamkeit bei einer Konz. von $2{,}5 \cdot 10^{-4}$ betrug nach 16 Stunden 100-proc. Hemmung,
nach 24 Stunden 80—90-proc. Hemmung

Diese Substanz wirkt auch blutdrucksenkend.

Prüfung von Thiazolinen an Mycobacterium tuberculosis typ. gallinaceus Stamm Stein.

Aus einer Auswahl von Thiazolinen, die gegen Mycobacterium tuberculosis getestet wurden, hoben sich nur 2-Benzyl-thiazolin und das Chlorhydrat des α-(o-Oxy-phenyl)-β-thiazolinyl-2-äthylens durch eine erwähnenswerte Wirksamkeit hervor.

Substanz	nach 8 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen
Hydrochlorid von (V)	$6 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$
Hydrochlorid des α-(o-Oxy-phenyl-β-thiazolinyl (2)-äthylens	$6 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$

2-Benzyl-thiazolin, das sich durch gefäßerweiternde und blutdrucksenkende Eigenschaften auszeichnet, besitzt also auch eine beachtliche Wirkung gegen Mycobacterium tuberculosis.

Beschreibung der Versuche*)

1) 2-Methyl-thiazolin (I)

5 g Acetonitril wurden in 10 ccm abs. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 10 g Cysteamin 6 Stunden unter Rückfluß auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dieser Zeit hatte die anfangs kräftige Ammoniakentwicklung nachgelassen, worauf der Ansatz in etwa 150 ccm Wasser gegossen wurde. Nach Übersättigen mit festem Kaliumhydroxyd extrahierte man das abgeschiedene 2-Methyl-thiazolin mit Äther. Nach Trocknen der ätherischen Lösung mit festem Kaliumhydroxyd (Rotulis) und Abdestillieren des Äthers: Sdp. 143—145°, Ausbeute 10 g (81% d. Th.).

Pikrat. Gelbe Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 171—172° (Berl), Mischschmp.**) 171—172°.

Jodmethylat. 5 g 2-Methyl-thiazolin wurden mit 15 g Methyljodid im Bombenrohr 2 Stunden auf 80° erwärmt. Aus abs. Alkohol farblose hexagonale Säulen vom Schmp. 235—237°, Zers. ab 205° (Berl), Ausbeute 11 g (92% d. Th.).

$C_5H_{10}NSJ$ (243,1)	Ber.	C 24,70	H 4,15	N 5,76	S 13,19
	Gef.	» 25,07	» 4,18	» 5,64	» 13,65

Eine Probe wurde mit Äther überschichtet, mit einem Tropfen 2-proc. Nitroprussidnatriumlösung und wenigen Tropfen stark verd. Natronlauge versetzt. Sofort starke Violettfärbung.

2) 2-Äthyl-thiazolin (II)

5 g Propionitril wurden in 20 ccm abs. Äthanol mit 7,5 g Cysteamin etwa 8 Stunden auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt.

Sdp. 160—163°, Ausbeute 6,5 g (62,2% d. Th.).

Pikrat (aus Äthanol). Schmp. 135—136°.

3) Thiazolinyl-2-essigester (III)

10 g Cyanessigester wurden in 20 ccm abs. Äthanol gelöst, mit 7 g Cysteamin versetzt und auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Nach etwa 7 Stunden hatte die anfangs lebhafte Ammoniakentwicklung nachgelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde destilliert. Sdp. 125—128°/3, Ausbeute 9 g (58,8% d. Th.), $n_D^{24} = 1{,}5568$.

Das erhaltene farblose Öl kristallisierte beim Anreiben. Farblose rhombische Säulen vom Schmp. 42—43° (Berl).

$C_7H_{11}O_2NS$ (173,17)	Ber.	C 48,55	H 6,40	N 8,01	S 18,48
	Gef.	» 48,81	» 6,15	» 7,75	» 18,84

Pikrat aus Äthanol gelbe Prismen, Schmp. 115—115,5°.

*) Ausführlicher in der Dissertation von F. Drawert, Univ. Frankfurt a. M. (Januar 1954).

) Der Mischschmp. wurde mit dem Pikrat von 2-Methyl-thiazolin, das nach R. Kuhn, G. Quadbeck u. E. Röhm [Chem. Ber. **86, 470 (1953)] dargestellt worden war, ausgeführt.

4) 2-Phenyl-thiazolin (IV)

5 g Benzonitril wurden mit 6 g Cysteamin eine Stunde auf 100° erhitzt und anschließend destilliert.

Sdp. 105—107°/2, 275—280°/740, Ausbeute 7,5 g (88,5% d. Th.).

C_9H_9NS (163,17)	Ber.	C 66,24	H 5,56	N 8,58
	Gef.	» 66,28	» 5,65	» 8,55

Pikrat aus Äthanol, gelbe Rhomben vom Schmp. 175—176° (Berl).

$C_{15}H_{12}O_7N_4S$ (392,3)	Ber.	C 45,92	H 3,08	N 14,28
	Gef.	» 45,83	» 3,00	» 14,15

5) 2-Benzyl-thiazolin (V), (Phenyl-thiazolinyl-2-methan)

20 g Benzylcyanid wurden in 50 ccm Äthanol mit 14 g Cysteamin 6 Stunden unter Rückfluß auf dem Dampfbad erhitzt. Nach etwa 10 Min. setzte kräftige Ammoniakentwicklung ein, die nach 2—3 Stunden weitgehend beendet war. Das Lösungsmittel und ein geringer Vorlauf wurden bei 12 Torr abdestilliert.

Farbloses Öl vom Sdp. 137—138°/6, Ausbeute 26,5 g (88% d. Th.). Beim Rektifizieren an einer Raschig-Kolonne Sdp. 120—122°/2; $n_D^{24} = 1{,}5830$.

$C_{10}H_{11}NS$ (177,2)	Ber.	C 67,78	H 6,26	N 7,91
	Gef.	» 67,82	» 6,31	» 8,20

Pikrat, gelbe Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 145—146° (Berl).

$C_{16}H_{14}N_4O_7S$ (406,3)	Ber.	C 47,29	H 3,47	N 13,79
	Gef.	» 47,75	» 3,65	» 13,87

Hydrochlorid (mit HCl-Gas aus trockenem Äther) farblose, hygroskopische Plättchen vom Schmp. 119—120° (Berl).

Jodmethylat. 5 g 2-Benzyl-thiazolin wurden mit 15 g Methyljodid und 50 ccm Methanol im Bombenrohr 7 Stunden auf 50—60° erwärmt. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 176—177°, Ausbeute 7,1 g (79% d. Th.).

$C_{11}H_{14}NSJ$ (319,2)	Ber.	C 41,39	H 4,42	N 4,39
	Gef.	» 41,54	» 4,53	» 4,32

6) 2-(Naphthyl-1'-methyl)-thiazolin (VI), *(α-Naphthyl-thiazolinyl-2-methan)*

Naphthalin wurde nach G. Kubiczek u. L. Neugebauer[10]) mit Paraformaldehyd und Natriumbromid in Eisessig-Schwefelsäure brommethyliert und das erhaltene α-Brommethyl-naphthalin nach W. Wislicenus u. H. Elvert[11]) mit Kaliumcyanid zu α-Naphthacetonitril weiter umgesetzt.

44 g α-Naphthacetonitril wurden in 200 ccm Äthanol gelöst und nach Zugabe von 22 g Cysteamin 2 Stunden unter Rückfluß auf dem Dampfbad erhitzt.

Farbloses Öl vom Sdp. 185—195°/7, Ausbeute 46,5 g (78% d. Th.). Im Kugelrohr ging die Hauptmenge zwischen 130 u. 138°/10^{-3} (Luftbad) als schwach gelbes Öl*) über, das beim Stehen an der Luft rot wurde.

[10]) Mh. Chem. **81**, 917 (1950).

[11]) Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 8222 (1917).

*) Eine weitere Reinigung des erhaltenen Öles kann über das Pikrat erfolgen, indem man dieses mit 2 n-NaOH zerlegt und mit Chloroform extrahiert.

Das erhaltene Öl ist leicht löslich in Benzol und Chloroform, löslich in Äther, schwer löslich in Benzin und unlöslich in Wasser.

$C_{14}H_{13}NS$ (227,3)	Ber.	C 73,97	H 5.77	N 6,16
	Gef.	» 74,45	» 5,97	» 6,26

Das Pikrat fällt sofort mit alkoholischer Pikrinsäurelösung. Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 158—159°.

$C_{20}H_{16}O_7N_4S$ (456,4)	Ber.	C 52,62	H 3,53	N 12,28
	Gef.	» 52,66	» 3,42	» 11,82

Jodmethylat aus Äthanol schwach gelbbraune Nadeln vom Zersp. 200—202°.

$C_{15}H_{16}NSJ$ (369,27)	Ber.	C 48,79	H 4,37	N 3,80
	Gef.	» 49,07	» 4,31	» 3,71

7) 2-(β-Pyridyl)-thiazolin (VII), *(β-Thiazolinyl-2-pyridin)*

5 g Nicotinsäurenitril[12]) wurden in 20 ccm abs. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 4 g Cysteamin 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt, bis die anfangs kräftige Ammoniakentwicklung weitgehend nachgelassen hatte.

Sdp. 137—139°/5, Ausbeute 7 g (88,7% d. Th.).

Das erhaltene schwach gelbe Öl wurde zur nochmaligen Reinigung im Hochvakuum destilliert.

$C_8H_8N_2S$ (164,2)	Ber.	C 58,51	H 4,91	N 17,06
	Gef.	» 58,43	» 4,97	» 17,33

Mit alkoholischer Pikrinsäurelösung erhält man gelbe, rhombische Plättchen vom Schmp. 177—178° Zers.

$C_{14}H_{11}O_7N_5S$ (393,33)	Ber.	C 42,75	H 2,82	N 17,81
	Gef.	» 42,72	» 2,93	» 17,56

8) Thiazolinyl-2-β-indolyl-methan (VIII), *(Indolyl(3)-thiazolinyl-2-methan; 2-Skatyl-thiazolin)*

Aus Indol wurde nach H. Kühn u. O. Stein[13]) Gramin dargestellt, dieses mit Dimethylsulfat in das quartäre Trimethyl-skatyl-ammoniummethylsulfat übergeführt[14]), welches weiter nach J. Thesing u. F. Schülde[15]) in wäßriger Lösung mit Natriumcyanid zu Indolyl-3-acetonitril umgesetzt wurde.

2 g Indolyl-3-acetonitril wurden in 30 ccm abs. Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 1 g Cysteamin begann beim Erhitzen auf dem Dampfbad bald kräftige Ammoniakentwicklung, die nach 5 Stunden weitgehend beendet war. Zwischen 170 und 185°/10^{-3} (Luftbad) ging ein schwach gelb gefärbtes Öl über, das beim Stehen kristallisierte. Aus Essigester farblose Rhomboeder vom Schmp. 102 bis 103°, Ausbeute 2 g (72% d. Th.).

$C_{12}H_{12}N_2S$ (216,29)	Ber.	C 66,63	H 5,59	N 12,95
	Gef.	» 66,88	» 5,60	» 12,64

---

[12]) Dargestellt aus Nicotinsäureamid (Merck) und P_2O_5 nach R. Camps, Arch. Pharm., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **240**, 368 (1902).

[13]) Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 567 (1937).

[14]) C. Schöpf u. J. Thesing, Angew. Chem. **63**, 377 (1951).

[15]) Chem. Ber. **85**, 324 (1952).

9) 2,2'-Dithiazolinyl (IX)*)

Etwa 10 g Dicyan wurden nach A. Reis[16]) aus Kaliumcyanid und Kupfersulfat dargestellt und in einem Bombenrohr, das sich in einem Kältebad (CO_2/Methanol) befand, kondensiert. Nach Zugabe von 30 g Cysteamin in 75 ccm abs. Äthanol wurde die Bombe im Kühlbad zugeschmolzen und anschließend 2 Stunden auf 80° erhitzt. Die erhaltene dunkelbraune Lösung, die harzige Anteile enthielt, wurde in Wasser gegossen und die gebildete Suspension mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Chloroformauszüge mit Natriumsulfat und Verdampfen des Chloroforms resultierte ein rotbrauner, öliger Rückstand, der ab $100°/10^{-3}$ (Luftbad) als gelbes Öl überging und erst nach längerem Stehen im Exsiccator vollständig kristallisierte. Ausbeute: 17 g (52% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Alkohol farblose, hexagonale Säulen vom Schmp. 129—130°.

$C_6H_8N_2S_2$ (172,26)	Ber.	C 41,86	H 4,68	N 16,28
	Gef.	» 42,18	» 4,58	» 16,43

10) 2,2'-Dithiazolinyl-methan bzw. tautomere Form (X)

5 g Malonsäuredinitril wurden in 70 ccm abs. Äthanol gelöst und mit 12 g Cysteamin versetzt. Nach 2-stündigem Erhitzen ließ man erkalten und goß in 200 ccm Wasser. Es schieden sich rote, polymere Anteile an der Glaswand ab, die in Chloroform unlöslich waren. Nach 3-maliger Extraktion mit je 100 ccm Chloroform resultierte ein rotbraunes Öl vom Sdp. $112—120°/10^{-3}$, Ausbeute 12 g Rohprodukt (84% d. Th.).

Das destillierte schwach gelbe Öl kristallisierte nach dem Anreiben sofort. Farblose, rhombische Kristalle vom Schmp. 65—66°.

$C_7H_{10}N_2S_2$ (186,17)	Ber.	C 45,16	H 5,41	N 15,05
	Gef.	» 45,32	» 5,46	» 14,74

Pikrat, gelbe Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 181—182°. Die Analysenergebnisse entsprechen einem Monopikrat.

$C_{13}H_{13}O_7N_5S_2$ (415,39)	Ber.	C 37,59	H 3,12	N 16,86
	Gef.	» 37,86	» 3,23	» 16,75

Das Monojodmethylat erhält man mit Methyljodid im Überschuß durch Erhitzen im Bombenrohr auf 75°. Aus abs. Alkohol farblose Nadeln, die sich ab 210° zersetzen und bei 283—284° schmelzen.

11) α,β-Di-(thiazolinyl-2)-äthan (XI)

10 g Bernsteinsäuredinitril wurden zusammen mit 25 g Cysteamin 2 Stunden im Ölbad auf 120° erhitzt. Während des Aufheizens hatte eine lebhafte Reaktion unter Ammoniakentwicklung begonnen, die im Verlauf von 2 Stunden zu Ende ging. Das überschüssige Cysteamin wurde dann i. V. entfernt und der rotbraune Kolbenrückstand anschließend an einer Raschig-Kolonne unter Stickstoff rektifiziert. Zwischen 140 und 142°/2 ging eine farblose Flüssigkeit über, die im Kühler und in der Vorlage zu farblosen, derben Kristallen erstarrte. Schmp. 52°.

*) Unter anderen Bedingungen, nämlich durch Einleitung von Dicyan in eine verd. wäßrige Lösung von Cysteamin bei 0° haben H. M. Woodburn und B. G. Pautler, Journ. org. Chem. **19**, 863 (1954) in einer Ausbeute von 25% offenbar dieselbe Substanz (Schmg. 127—129°) erhalten.

[16]) Z. physik. Chem. **88**, 536 (1914).

Nachdem etwa die Hälfte übergegangen war, begann sich der Inhalt des Destillationskolbens zu zersetzen. Die Destillation wurde daraufhin sofort abgebrochen und die entstandene braune, zähe Masse in einen Sublimator übergeführt, wo der Rest der Substanz bei 10^{-3} Torr im Ölbad sublimierte. Die erhaltene farblose, kristalline Verbindung ist leicht löslich in Aceton, Pyridin, Methanol und Chloroform, löslich in Essigester und Benzol, schwerlöslich in Benzin und unlöslich in Wasser. Ausbeute 15,5 g (62% d. Th.).

$C_8H_{12}N_2S_2$ (200,19)	Ber.	C 47,99	H 6,04	N 13,99
	Gef.	» 47,84	» 5,84	» 14,30

12) α,δ-Di-(thiazolinyl-2)-butan (XII)

15 g Adipinsäuredinitril wurden mit 15 g*) Cysteamin versetzt und unter Stickstoff 1 Stunde auf 130° erhitzt. Dann wurden weitere 15 g Cysteamin zugegeben. Man hielt noch eine weitere Stunde bei 130° und destillierte anschließend. Zwischen 140 und 160°/3 ging ein gelbes Öl über. Ausbeute 21,5 g (67,8% d. Th.). Zur weiteren Reinigung wurde im Hochvakuum destilliert. Zwischen 93 und 105°/10^{-3} destillierte nun ein farbloses Öl, das beim Anreiben kristallisierte.

Derbe, farblose Kristalle vom Schmp. 36—37°. Leicht löslich in Methanol, Benzin, Pyridin, CCl_4, Toluol, Äther und wenig löslich in Wasser.

$C_{10}H_{16}N_2S_2$ (228,2)	Ber.	C 52,62	H 7,07	N 12,27	S 28,04
	Gef.	» 52,77	» 7,18	» 11,85	» 28,37

Das Dipikrat stellt gelbe Plättchen vom Zersp. 176—178° (Berl) dar. Ein Pikrat vom Schmp. 120—121° (feine, gelbe Nadeln aus Alkohol) erwies sich als Monopikrat.

$C_{16}H_{19}O_7N_5S_2$ (457,47)	Ber.	C 42,00	H 4,19
	Gef.	» 42,31	» 3,92

Das Dijodmethylat wurde erhalten, indem man die Verbindung vom Schmp. 36—37° in Methanol löste, mit überschüssigem Methyljodid versetzte und im Bombenrohr 90 Min. auf 70—80° erwärmte. Aus Alkohol farblose kurze Prismen, die sich oberhalb 210° zersetzen.

$C_{12}H_{22}N_2S_2J_2$ (512,27)	Ber.	C 28,13	H 4,33	N 5,45
	Gef.	» 28,10	» 4,67	» 5,05

13) 2-Phenyl-thiazolidin (XIII, $R=C_6H_5$)

10 g Benzaldehyd wurden zusammen mit 9 g Cysteamin 1 Stunde auf 120° erhitzt. Während des Erkaltens erstarrte der Ansatz. Nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose, lange prismatische Nadeln vom Schmp. 109—110°, 9,5 g (61% d. Th.).

$C_9H_{11}NS$ (165,19)	Ber.	C 65,44	H 6,71	N 8,48
	Gef.	» 65,57	» 6,64	» 8,29

14) 2,2'-Dithiazolidinyl (XIV), *(Tetrahydro-2,2'-dithiazolinyl)*

1 g polymeres Glyoxal wurde mit 1 g Cysteamin nach Zugabe von etwas Dioxan etwa 15 Min. erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte der Ansatz. Aus Äthanol

*) Etwas als die Hälfte der theoretisch erforderlichen Menge.

farblose Nadeln vom Schmp. 179—180°. Die Verbindung sublimiert im Kugelrohr bei 110—120°/10^{-3}.

$C_6H_{12}N_2S_2$ (176,17)	Ber.	C 40,90	H 6,87	N 15,90	S 36,33
	Gef.	» 41,12	» 6,81	» 15,37	» 36,89

15) Umsetzung von 2-Methyl-thiazolin mit Diketen

20 g 2-Methyl-thiazolin wurden in 100 ccm Eisessig gelöst, wobei Erwärmung stattfand. Zu der abgekühlten Lösung tropfte man 17 g Diketen unter Turbinieren langsam zu, wobei man die spontane Erwärmung des Ansatzes auf etwa 80° einregulierte. Die Lösung blieb über Nacht stehen. Bei der anschließenden Destillation kristallisierte das zwischen 190—200°/8 übergehende ölige Destillat in der Vorlage. Die farblosen Kristalle wurden auf Ton gepreßt, um geringe ölige Anteile zu entfernen. Nach Umkristallisieren aus Benzin (120—130°) und Trocknen i. V. farblose, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 92°, Ausbeute 19 g (57% d. Th.). Die Verbindung, für welche die Bezeichnung α-Methyl-α',N-thiodimethylen-γ-pyridon (XVIII) in Betracht kommt, ist löslich in Alkohol, Aceton und heißem Wasser.

C_6H_9ONS (167,1)	Ber.	C 57,48	H 5,43	N 8,38	S 19,15	(C)CH_3 8,98
	Gef.	» 57,80	» 5,28	» 8,08	» 19,38	» 7,61

16) 2-Acetonyl-thiazolin (XV)

3 g 2-Methyl-thiazolin wurden in 50 ccm Benzol gelöst und langsam unter Stickstoff und Turbinieren bei 0° in 32 ccm einer 0,97n-ätherischen Lithiumphenyl-lösung eingetropft. Nachdem etwa die Hälfte zugetropft war, begann sich ein citronengelber Niederschlag abzuscheiden*). Nach Beendigung der Zugabe wurde noch $^1/_2$ Stunde weitergerührt und anschließend (immer bei 0°) eine Lösung von 2,33 g Acetylchlorid p. A. in 20 ccm Benzol langsam eingetropft. An der Eintropfstelle entstand dabei Rotfärbung. Danach wurde noch 3 Stunden bie ~ 20° und kurz bei 90° turbiniert, wobei eine rote Lösung entstand, die nach Erkalten in 2n-Schwefelsäure eingegossen wurde. Es wurde kräftig durchgeschüttelt, um das in der Benzol-Äther-Schicht enthaltene 2-Acetonyl-thiazolin vollständig in die wäßrige Schicht überzuführen. Diese extrahierte man nach Zugabe von Kaliumcarbonat 2-mal mit je 50 ccm Äther und 1-mal mit 50 ccm Chloroform. Nach Trocknen der Extrakte mit Natriumsulfat wurde destilliert. Ab ungefähr 95°/10^{-3} begann ein farbloses Öl überzugehen, das nach ein bis zwei Tagen kristallisierte. Schmp. 100—101°, Ausbeute 3,2 g (75,5% d. Th.). Die erhaltene Verbindung gab ein Pikrat vom Schmp. 136—137° und stimmte in allen Eigenschaften mit 2-Acetonyl-thiazolin von R. Kuhn, G. Quadbeck u. E. Röhm[5]) überein. Mischschmp. 100—101°, Mischschmp. der Pikrate 136—137°.

C_6H_9ONS (143,1)	Ber.	C 50,30	H 6,34
	Gef.	» 50,01	» 6,75

17) Thiazolinyl-2-acetylchlorid

5 g 2-Methyl-thiazolin wurden in 100 ccm Benzol gelöst und 150 ccm mit Phosgen gesättigtes Benzol unter Turbinierung bei ~20° zugetropft. Das Benzol wurde i. V. verdampft, und der schwach gelbe Rückstand, dem etwas braunes Harz beigemengt war, mit wenig Methanol verrieben. Dabei löste sich das Harz und die Substanz zerfiel in ein lockeres, schwach gelbes Pulver. Das mehrfach mit wenig Methanol gewaschene Produkt war bereits analysenrein. Nach Trocknen i. V. bei 56° über P_2O_5 Schmp. 113—114° Zers., Ausbeute 3,6 g (44% d. Th.). Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform und Pyridin, löslich in Aceton und Benzol, wenig löslich in Alkohol und unlöslich in Äther und Wasser. Die Lösung

*) Derselbe citronengelbe Niederschlag wird auch mit ätherischer Lithiumbutyllösung gebildet.

in Pyridin wird bei etwa 40° rot, bei etwa 100° olivgrün. Aus Aceton läßt sich die Substanz mit Wasser ausfällen. Nach Aufkochen der Suspension in Wasser wird sie unzersetzt (Schmp. 113—114°) zurückgewonnen.

C_5H_6ONSCl (163,6)	Ber.	C 36,70	H 3,70	N 8,56	S 19,59	Cl 21,67
	Gef.	» 36,64	» 3,92	» 8,60	» 19,80	» 21,34

18) α-Oxy-β-thiazolinyl-2-acrylsäureäthylester (XVI)

Zu der abgekühlten Lösung von 8 g Kalium in 30 ccm abs. Äthanol und 100 ccm abs. Äther wurden unter Rühren gleichzeitig 20 g 2-Methyl-thiazolin und 30 g Oxalsäurediäthylester zügig zugetropft. Während des Eintropfens wurde die Lösung gelb, ohne daß zunächst ein Niederschlag ausfiel. Nach 3 Tagen (+4°) hatte sich ein gelber Niederschlag abgeschieden, der rasch abgesaugt wurde. Das rohe Kaliumsalz wog 23 g. Beim Stehen an der Luft wird das gelbe Kristallpulver rot.

10 g Kaliumsalz wurden mit 50 ccm 2n-Schwefelsäure verrieben, wobei sich unter Aufbrausen und vorübergehender Rotfärbung ein schwach gelbbrauner Niederschlag abschied. Nach Neutralisieren der Suspension mit Ammoniak wurde sofort abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen: Ausbeute 5 g. Umkristallisieren aus verd. Alkohol lieferte schwach gelbstichige Nadeln vom Schmp. 133,5—134,5°. Die erhaltene Verbindung gibt mit Eisen(III)-chloridlösung eine dunkelrote Färbung und mit Kupfer(II)-acetat eine gelbgrüne Fällung, die mit olivgrüner Farbe in Chloroform löslich ist.

$C_8H_{11}O_3NS$ (201,18)	Ber.	C 47,76	H 5,51	N 6,96	S 15,91
	Gef.	» 48,04	» 5,70	» 7,20	» 16,20

19) α-Phenyl-β-thiazolinyl-2-äthylen (XVII)

8 g 2-Methyl-thiazolin wurden mit 8 g Benzaldehyd 45 Min. auf 110° erhitzt. Beim Erkalten kristallisierten 14 g (93,4% d. Th.). Die erhaltene Verbindung ist in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln und in warmem Wasser löslich. Aus CCl_4 farblose Nadeln vom Schmp. 101—102°.

$C_{11}H_{11}NS$ (189,2)	Ber.	C 69,82	H 5,86	N 7,40	S 16,91
	Gef.	» 69,75	» 5,91	» 7,14	» 17,13

20) α-(o-Oxyphenyl)-β-thiazolinyl-2-äthylen

3 g 2-Methyl-thiazolin wurden mit 3,6 g Salicylaldehyd und 5 Tropfen Piperidin versetzt und 3 Tage stehen gelassen, wobei allmählich Kristallisation eintrat. Ausbeute 2,5 g (40% d. Th.). Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Benzol feine Nadeln vom Schmp. 191—192°.

$C_{11}H_{11}ONS$ (205,2)	Ber.	C 64,50	H 5,36	N 6,83	S 15,60
	Gef.	» 64,45	» 5,39	» 6,43	» 15,57

21) α-(5-Brom-2-oxyphenyl)-β-thiazolinyl-2-äthylen

5 g 2-Methyl-thiazolin und 10 g 5-Brom-salicylaldehyd wurden in 15 ccm trockenem Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1 g Piperidin-acetat 40 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Anschließend wurde i. V. das Pyridin weitgehend entfernt und der Rückstand mit 50 ccm heißem Wasser digeriert. Die abgesaugten harten Brocken wurden 2 Stunden bei 110° getrocknet. Ausbeute 11,8 g (84% d. Th.). Reste von nicht umgesetztem 5-Brom-salicylaldehyd konnten im Hochvakuum absublimiert werden. Nach Umkristallisieren aus Pyridin-Essigester (70:30) feine verfilzte Nädelchen vom Schmp. 216° Zers. Die Verbindung ist in Wasser nahezu unlöslich; sie löst sich in Alkohol und in Pyridin.

$C_{11}H_{10}ONSBr$ (284,17)	Ber.	C 46,50	H 3,55	N 4,93	S 11,28
	Gef.	» 46,94	» 3,59	» 4,88	» 10,97

Das Hydrochlorid fällt aus alkoholischer Lösung nach Zugabe von alkohol. Salzsäure und abs. Äther in gelben Nadeln aus.

$C_{11}H_{11}ONSClBr$ (320,6)	Ber.	C 41,20	H 3,46	N 4,37
	Gef.	» 40,53	» 3,76	» 4,11

22) α-(5-Chlor-2-oxyphenyl)-β-thiazolinyl-2-äthylen

3 g 2-Methyl-thiazolin und 4,6 g 5-Chlor-salicylaldehyd wurden in 10 ccm trockenem Pyridin mit 0,5 g Piperidinacetat versetzt. Nach Erhitzen auf dem Dampfbad (15 Min.) wurde in 200 ccm Wasser gegossen. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und getrocknet wurde, 4,8 g (67,5% d. Th.). Das Rohprodukt wurde im Sublimator von geringen Anteilen nicht umgesetztem 5-Chlor-salicylaldehyd bei 10^{-3} Torr befreit. Aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 219—220° Zers.

$C_{11}H_{10}ONSCl$ (239,7)	Ber.	C 55,11	H 4,21	N 5,84	S 13,37
	Gef.	» 55,47	» 4,17	» 5,71	» 13,42

Die Verbindung gibt mit alkohol. Salzsäure ein Hydrochlorid, das in gelben Nadeln kristallisiert.

23) N-Acetoacetyl-cysteamin (XX)

1) 400 ccm Methanol wurden bei —70 bis —80° (CO_2/Methanol) mit getrocknetem Schwefelwasserstoff gesättigt und 15 g Äthylenimin*) zugegeben[1]). Man ließ die Temperatur langsam auf etwa —30° steigen, wonach Zugabe eines porösen Siedesteinchens eine gelinde Reaktion auslöste. Während dieser Reaktion hielt man die Badtemperatur durch Zugabe von festem CO_2 auf —30°. Das Kältebad wurde dann durch ein Eisbad ersetzt. Nun wurden 20 g Diketen langsam unter Turbinieren zugetropft, wobei eine exotherme Reaktion unter Aufschäumen stattfand. Nach Verdampfen des Methanols i. V. bestand der Kolbenrückstand aus 50 g eines gelben, honigartigen nahezu analysenreinen Sirups. Dieser konnte nur in kleinen Mengen, am besten im Hochvakuum, ohne wesentliche Zersetzung destilliert werden. Dabei ging ab etwa 110°/10^{-3} (Luftbad) ein schwach gelbgefärbtes Öl über. Dieses gab mit Nitroprussidnatrium eine intensive Violettfärbung, mit Eisen(III)-chlorid eine dunkelviolette Färbung, mit Kupfer(II)-acetat einen grüngelben, mit Bleiacetat einen orangeroten Niederschlag und entfärbte alkoholische Jodlösung sowie Bromwasser.

2) 84 g Diketen**) in 100 ccm Benzol und 43 g Äthylenimin in 100 ccm Benzol wurden gleichzeitig in 300 ccm Benzol unter Turbinieren und Eiskühlung eingetropft. Man regulierte die Eintropfgeschwindigkeit so, daß die Innentemperatur höchstens 15—20° erreichte. Dann wurde noch eine Stunde weitergerührt.

Beim Versuch, das gebildete Acetoacetyl-äthylenimid zu isolieren, trat in einem Fall Polymerisation ein, nachdem das Lösungsmittel i. V. entfernt worden war; in einem anderen Fall explodierte ein Kolben mit Schaumfänger äußerst heftig, als im Wasserstrahlvakuum das Lösungsmittel auf dem Dampfbad zur Hauptsache entfernt war. Dabei wurden kleine, rotbraune Kügelchen von Kunstharz über den ganzen Raum verspritzt (Spontanpolymerisation). Die erhaltene schwachgelbe Lösung wurde aus den angeführten Gründen gleich weiter mit Schwefelwasserstoff umgesetzt, indem man 5 Stunden lang einen getrockneten mäßig starken H_2S-strom einleitete. Beim Stehen trennte sich die Lösung in 2 Schichten, deren untere schwach gelb gefärbt war und die Konsistenz von Paraffinöl hatte. Die ölige Schicht wog 88 g. Die abgetrennte obere Schicht wurde

*) Äthylenimin BASF-Ludwigshafen.

**) Diketen „Farbwerke Hoechst" frisch destilliert.

i. V. vom Lösungsmittel befreit und enthielt noch 61 g Rohprodukt, so daß insgesamt 149 g rohes N-Acetoacetyl-cysteamin erhalten werden konnten (92,5% d. Th.). Eine Probe wurde bei 10^{-3} Torr im Kugelrohr destilliert. Ab etwa 110° ging ein gelbes Öl über, das dieselben Eigenschaften wie das unter 1) beschriebene N-Acetoacetyl-cysteamin besaß.

$C_6H_{11}O_2NS$ (161,6)	Ber.	C 44,71	H 6,88	S 19,86
	Gef.	» 45,09	» 6,88	» 19,43

Eine weitere Probe wurde bei 13 Torr destilliert.

Gef.	C 44,30	H 7,00	S 20,04

24) N,N'-Diacetoacetyl-cystamin (XXII)

a) 5 g des nach Vorschrift 1) erhaltenen öligen N-Acetoacetyl-cysteamins wurden in 100 ccm Benzin (100—110°) in der Wärme gelöst und 90 Min. über grobem Kieselgel am Rückfluß gekocht. Anschließend entfernte man das Benzin i. V. und löste das auf dem Kieselgel verbliebene Öl in heißem Methanol. Nach Verdampfen des Methanols i. V. blieb ein öliger Rückstand im Kolben zurück, der nach 1-tägigem Stehen im Kühlschrank kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus wenig Methanol und Trocknen i. V. (über P_2O_5 bei 78°) rhombische Tafeln vom Schmp. 121°. Eine methanolische Lösung der Kristalle gibt mit Kupfer(II)-acetatlösung in der Wärme einen gelbgrünen Niederschlag, mit Eisen(III)-chloridlösung eine tief dunkelrote Färbung und mit 2-proc. Nitroprussidnatriumlösung erst nach Zugabe von Kaliumcyanid eine violette Färbung.

$C_{12}H_{20}O_4N_2S_2$ (320,3)	Ber.	C 45,00	H 6,29	
	Gef.	C 45,00	H 6,31	

b) Eine Probe des nach Vorschrift 2) erhaltenen gelben N-Acetoacetyl-cysteamins wurde in einem Kugelrohr mit etwa derselbenMenge „saurem" Aluminiumoxyd (Woelm) i. V. eine Stunde auf 140° im Ölbad erhitzt. Dann wurde das gebildete Disulfid bei 10^{-3} Torr abdestilliert. Das übergegangene Öl kristallisierte nach einigem Stehen. Aus Chloroform farblose Tafeln vom Schmp. 121—122°. An Stelle von Aluminiumoxyd kann Borsäureanhydrid mit demselben Erfolg verwendet werden.

c) Das nach Verfahren 2) im Kugelrohr destillierte, ölige N-Acetoacetyl-cysteamin blieb 5—6 Wochen an der Luft stehen, wobei es weitgehend kristallisierte. Das so erhaltene Disulfid wurde aus wenig Methanol umkristallisiert.

Ber.	C 45,00	H 6,29	N 8,75
Gef.	» 45,17	» 6,39	» 8,47

d) Aus Cysteamin[1]) wurde durch Oxydation Cystamin gewonnen. Dazu ließ man eine methanolische Cysteaminlösung entweder längere Zeit an der Luft stehen, oder man versetzte mit demselben Volumen Wasser, fügte einige Tropfen Wasserstoffsuperoxydlösung hinzu und saugte bei 40—50° mehrere Stunden Luft durch die Lösung. Das Lösungmittel wurde i. V. abgedampft, wobei eine ölige Flüssigkeit zurückblieb, die im Verlauf mehrerer Tage kristallisierte. Eine Probe des erhaltenen Cystaminöles wurde im Kugelrohr destilliert, wobei zwischen 90 und 100°/10^{-3} das Cystamin als farbloses Öl überging, das im Verlauf von ein bis zwei Tagen kristallisierte. Eine Probe des Kristallbreies wurde trockengesaugt, 2-mal mit wenig Aceton gewaschen und i. V. bei 78° über P_2O_5 getrocknet. Farblose, rhombische Säulen vom Schmp. 135—136°.

7 g Cystaminöl wurden in 250 ccm Methanol gelöst und unter kräftigem Turbinieren und Eiskühlung 8 g Diketen in 50 ccm Methanol langsam eingetropft. Nachdem fast alles Diketen zugetropft war, begann ein farbloser Niederschlag auszufallen. Die Lösung wurde noch $^1/_2$ Stunde turbiniert und dann abgesaugt. 9,5 g farblose Kristalle. Das Filtrat wurde mit Diketen (in Methanol) im schwachen Überschuß versetzt und kurz aufgekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels

und Umkristallisieren aus Aceton waren weitere 5 g farblose Kristalle zu gewinnen. Zur weiteren Reinigung wurde nochmals aus Aceton umkristallisiert und i. V. getrocknet. Schmp. 122°, Ausbeute 14,5 g reines Produkt (98,5% d. Th.).

$C_{12}H_{20}O_4N_4S_2$ (320,3) Ber. C 45,00 H 6,29
Gef. » 45,26 » 6,39

Die Verbindung ist leicht löslich mit Pyridin, löslich in Wasser und Methanol, schwer löslich in Aceton und Benzol. Sie zeigt dieselben Reaktionen wie die vorher beschriebenen Präparate von N,N'-Diaceto-acetyl-cystamin.

Für die Durchführung der bakteriostatischen Teste haben wir Frau A. Birkofer und Frau E. Jahn zu danken.

Über Ommochrome, IV. Mitteilung:

Konstitution des Xanthommatins

Von *Adolf Butenandt, Ulrich Schiedt, Ernst Biekert* und *R. Jan. T. Cromartie*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 18. August 1954)

(Mit 1 Figur im Text)

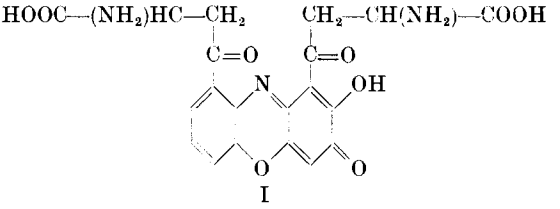
In der III. Mitteilung[1]) haben wir die Synthese des von uns aus den Schlupfsekreten des kleinen Fuchs *(Vanessa urticae)* isolierten[2]) Farbstoffs Xanthommatin durch Oxydation von 3-Oxykynurenin mit Kaliumferricyanid beschrieben. Auf Grund dieser Bildungsweise wurde für das Xanthommatin die Struktur eines Phenoxazons vorgeschlagen, für die auch die Unbeständigkeit des Farbstoffs gegenüber Alkali und sein Redoxverhalten sprechen. Aus dem Auftreten von Xanthurensäure beim alkalischen und von Alanin beim fermentativen Abbau[3]) zogen wir den Schluß, daß Oxykynurenin

[1]) A. Butenandt, U. Schiedt u. E. Biekert, Liebigs Ann. Chem. **588**, 106 (1954).

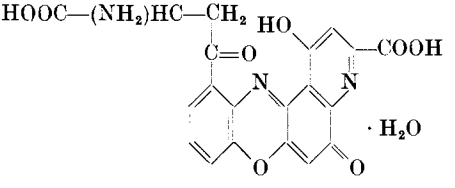
[2]) A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert u. P. Kornmann, Liebigs Ann. Chem. **586**, 217 (1954).

[3]) A. Butenandt, U. Schiedt u. E. Biekert, Liebigs Ann. Chem. **586**, 229 (1954).

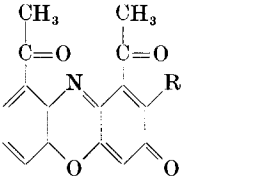
im Xanthommatin so gebunden ist, daß seine Seitenkette intakt ist, und daß es schon durch schwaches Alkali intermediär in Freiheit gesetzt wird. Auf Grund der bisherigen Befunde und der analytischen Zusammensetzung wurden die Struktur-Formeln I oder II für Xanthommatin diskutiert.



I



II



III : R = OH IV: R = NH_2

Mit der Struktur I ist nicht zu vereinbaren, daß das 3-Oxy-4,5-diacetyl-phenoxazon (III) — eine Modellverbindung mit demselben chromophoren System wie I — ein anderes UV-Spektrum zeigt[1]) als Xanthommatin. Wir diskutierten, ob diese Diskrepanz entweder durch verschiedene Oxydationsstufen oder durch einen grundlegenden Unterschied im chromophoren System beider Stoffe bedingt sein könne.

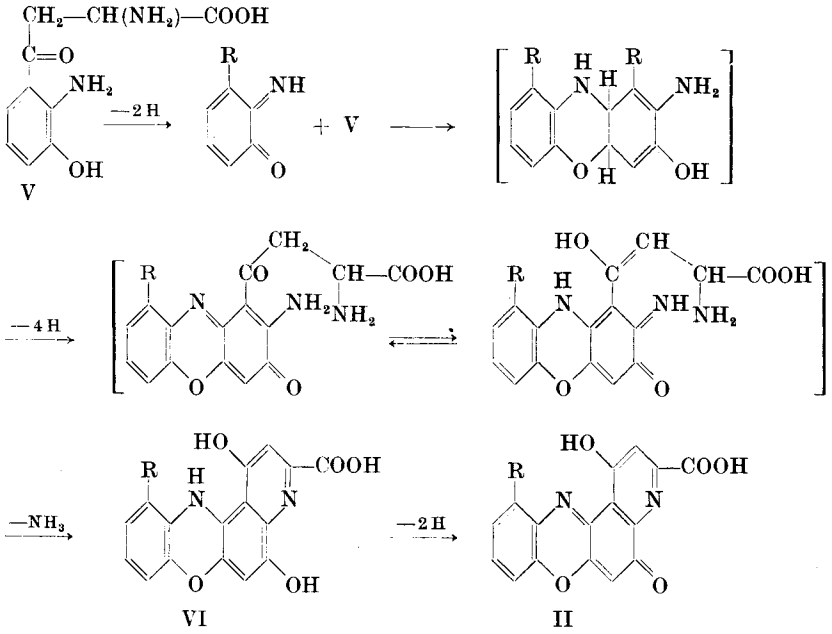
Aus der Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung geht hervor, daß Xanthommatin und das Phenoxazon III beide auf der Oxydationsstufe eines Chinons stehen:

3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon (IV), aus dem das 3-Oxy-phenoxazon III hydrolytisch ohne Änderung des Oxydationsgrads entsteht, nimmt bei der Hydrierung 1 Mol (gef. 1,2 Mol) Wasserstoff auf und geht dabei in das entsprechende intensiv rote Phenoxazin über. Auch Xanthommatin addiert unter denselben Bedingungen — ebenfalls unter Bildung eines roten Farbstoffs — 1 Mol (gef. 1,3 Mol) Wasserstoff. In beiden Fällen gehen die roten Reduktionsprodukte beim Stehen an der Luft wieder in die Chinone über.

Durch diesen Befund wird die zur Diskussion gestellte Formel I ausgeschlossen. Im folgenden wird der Beweis geführt, daß dem Xanthommatin die Struktur II zukommt.

Quantitative Untersuchung zur Oxydation von Oxykynurenin mit Kaliumferricyanid

Wir nehmen an, daß die Bildung von Xanthommatin bei der Oxydation von 3-Oxykynurenin (V) mit Kaliumferricyanid auf folgendem Wege vor sich geht:



R = —CO—CH_2—CH(NH_2)—COOH

Nach diesem Reaktionsschema sind zur Bildung von 1 Mol Hydroxanthommatin (VI) 6, bis zur Stufe des Xanthommatins (II) 8 Oxydationsäquivalente erforderlich. Daß dies tatsächlich der Fall ist, zeigt eine unter Ausschluß von Sauerstoff durchgeführte Bestimmung der Ausbeute an Xanthommatin in Abhängigkeit von der zugefügten Menge an Oxydationsmittel. Oxydiert man 2 Mol Oxykynurenin bei p_H 7,4 mit 6 Mol Kaliumferricyanid, so erhält man in 81-proc. Ausbeute das tief rote Hydroxanthommatin (VI); mit 4 Mol Oxydationsmittel entsteht es dagegen nur in 66% der Theorie. Hydroxanthommatin ist also das erste stabile Oxydationsprodukt. Bei Anwendung von 8 Mol Oxydationsmittel entsteht eine gelbbraune Lösung von Xanthommatin (II), aus der nach Einleiten von Schwefeldioxyd Hydroxanthommatin in 90-proc. Ausbeute

isoliert werden kann. Bei der Bildung von Xanthommatin wird außerdem 1 Mol Ammoniak frei, wie sich bei der Bestimmung des Reststickstoffs in der Lösung nach Abtrennung des Xanthommatins ergab.

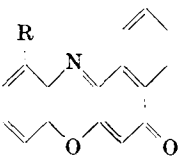
Diese Befunde sind in voller Übereinstimmung mit dem vorstehenden Reaktionsschema, stützen die Struktur II für Xanthommatin und schließen zusätzlich die Struktur I für den Farbstoff aus, die zur quantitativen Bildung nur 6 Oxydationsäquivalente erfordern würde.

UV-spektroskopische Untersuchung von Modellverbindungen

Die erstmals von Kehrmann[4]) beschriebene Synthese von 3,4-Benz-phenoxazonen (Typus IX) bot die Möglichkeit, Modellverbindungen darzustellen, deren chromophores System demjenigen des Xanthommatins der Struktur II ähnlich ist.

Durch Kondensation von 2-Oxy-naphthochinon-1,4 mit 2-Amino-3-oxy-acetophenon in 80-proc. Essigsäure erhielten wir 3,4-Benz-5-acetyl-phenoxazon-(2) (VII) in Form orangegelber Prismen vom Zers.-Pkt. 253—254°. Die Reaktion verläuft nicht einheitlich; das Phenoxazon VII wurde aus dem entstandenen Stoffgemisch durch Chromatographie an saurem Aluminiumoxyd isoliert.

Unter denselben Bedingungen kondensierten wir 2-Oxy-naphthochinon-1,4 mit 3-Oxy-anthranilsäure. Auch hier entstand ein Gemisch verschiedener Farbstoffe, das zur chromatographischen Trennung mit Diazomethan umgesetzt wurde. Der 3,4-Benz-phenoxazon(2)-carbonsäure(5)-methylester (VIII) wurde in geringer Ausbeute in gelben Nadeln vom Schmp. 207° erhalten.



VII: R = —CO—CH_3
VIII: R = —CO—OCH_3
IX: R = H
XXII: R = —CO—CH_2—$CH(NH_2)$—COOH

Beide Phenoxazone, sowie das schon von Kehrmann[4]) beschriebene 3,4-Benz-phenoxazon-(2) (IX) zeigen bei der Chromatographie an saurem Aluminiumoxyd ein charakteristisches Farbverhalten: In adsorbiertem Zustand sind sie leuchtend rot, in Lösung gelb.

[4]) F. Kehrmann u. G. Barche, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 3067 (1900).

In Fig. 1 sind die UV-Spektren der Phenoxazone VII und VIII, sowie des Xanthommatins dargestellt:

Im Gegensatz[1]) zu 3-Oxy-4,5-diacetyl-phenoxazon (III) und 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon (IV) zeigen die Benz-phenoxa-

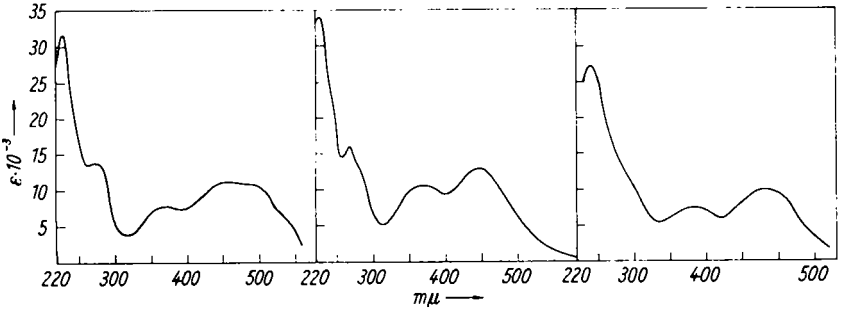


Fig. 1. UV-Spektren der Phenoxazone VII, VIII und des Xanthommatins. Lösung in 10 n-HCl

zone VII und VIII neben der für alle Phenoxazone charakteristischen Bande D noch eine bei 365—370 mμ liegende Bande C (vgl. Tab. 1). Diese Bande C ist auch für Xanthommatin charakteristisch; gerade ihr Fehlen bei den Phenoxazonen III und IV hatte uns zuerst zur Ablehnung der Struktur I für Xanthommatin geführt. Darin, daß die UV-Spektren der Benz-phenoxazone VII und VIII in salzsaurer Lösung demjenigen des Xanthommatins außerordentlich ähnlich sind, sehen wir eine starke Stütze für die Struktur II des Xanthommatins, d. h. für ein Phenoxazon mit einem in 3,4-Stellung ankondensierten heteroaromatischen Ring.

In Tab. 1 sind Lage und Extinktion der Banden in den Spektren einiger Modellphenoxazone und des Xanthommatins zusammengestellt.

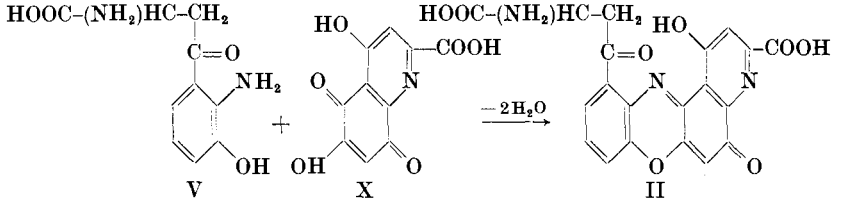
Tab. 1

Lage (mμ) und Intensität ($\varepsilon \cdot 10^{-3}$) der Banden in den UV-Spektren von Phenoxazonen. Lösung in 5—10 n HCl

Phenoxazon	A	B	C	D
3-Amino-4,5-dimethyl-	237,5 (24)	272 (15,8)		485 (16,3)
3-Oxy-4,5-dimethyl-		265 (14,8)		435 (15,6)
3-Amino-4,5-diacetyl- (IV)	240 (34,8)			470 (26)
3-Oxy-4,5-diacetyl- (III)	235 (25,8)			450 (14,8)
3,4-Benz-5-acetyl- (VII)	230 (31,6)	275 (13,8)	370 (8)	460 (11,4)
3,4-Benz-5-carboxymethyl- (VIII)	225 (34)	268 (16)	365 (10,5)	450 (13)
3,4-Benz- (IX)		268 (13,4)	365 (8,8)	450 (11)
Xanthommatin	243 (21,6)	290 Schlt.	375 (7,1)	475 (11,7)

Beweis der Struktur II für Xanthommatin durch Synthese

Ein eindeutiger Strukturbeweis für Xanthommatin war nur durch eine übersichtlich verlaufende Synthese möglich. In Analogie zur Darstellung der Benzphenoxazone wählten wir folgenden Weg:

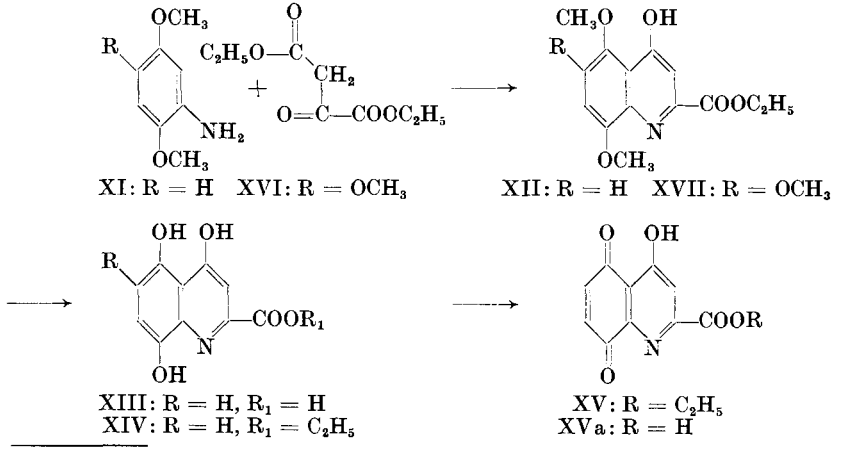


Es war zu erwarten, daß die Kondensation von 3-Oxykynurenin (V) mit 4,6-Dioxy-chinolinchinon(5,8)-carbonsäure(2) (X) unter den zur Synthese der Modellverb. VII, VIII und IX angewandten Bedingungen zu Xanthommatin (II) führt.

Darstellung von Oxy-chinolinchinon-carbonsäuren

Oxy-chinolin-chinone des Typus X sind in der Literatur bisher nicht beschrieben[5]). Bevor wir mit der Darstellung der Dioxychinolinchinon-carbonsäure X begannen, suchten wir eine variationsfähige Methode zur Synthese der uns leichter zugänglich erscheinenden 4-Oxy-chinolinchinon(5,8)-carbonsäure(2) (XVa).

Die Darstellung von 4-Oxy-chinolinchinon(5,8)-carbonsäure(2)-äthylester (XV) gelang uns auf dem durch das folgende Formelschema gekennzeichneten Wege:



XI: R = H XVI: R = OCH_3

XII: R = H XVII: R = OCH_3

XIII: R = H, R_1 = H
XIV: R = H, R_1 = C_2H_5

XV: R = C_2H_5
XVa: R = H

[5]) R. Long u. K. Schofield, J. chem. Soc. [London] **1953**, 3161, 3919.

2-Amino-hydrochinon-dimethyläther (XI) wurde mit Oxalessigsäurediäthylester kondensiert. Durch Erhitzen in Paraffinöl auf 240° wurde aus der sich zunächst bildenden Schiffschen Base der 4-Oxy-5,8-dimethoxy-chinolincarbonsäure(2)-äthylester (XII) in Form hellgelber Prismen vom Schmp. 153° erhalten. Durch Ätherspaltung mit Jodwasserstoff und Hydrolyse des zunächst entstehenden Hydrojodids mit verd. Äthanol gewannen wir 4,5,8-Trioxy-chinolincarbonsäure(2) (XIII) in orangegelben Nadeln vom Zers. Pkt. 295°. Die Oxydation des Hydrochinons XIII zum Chinon mit den üblichen Oxydationsmitteln (Silberoxyd, Bleioxyd, Natriumbichromat, Ferrichlorid, Ferrisulfat, Kaliumferricyanid) gelang nicht, da die Säure — auch in stark saurer Lösung — mit Schwermetallen unlösliche Salze bildet. Wir überführten daher die Säure XIII in ihren Äthylester XIV, der glänzende orangerote Blättchen vom Schmp. 255° bildet. Der Ester XIV ließ sich mit Silberoxyd in ätherischer Lösung zum ChinonXV oxydieren, das aus Äther oder Essigester in hellgelben Nadeln vom Zers.-Pkt. 136° kristallisiert.

Die Synthese des Dioxychinons X erfolgte teilweise analog: 1,2,4-Trimethoxy-5-aminobenzol (XVI)[6]), das durch katalytische Hydrierung aus der entsprechenden Nitro-verbindung zugänglich ist, wurde durch Kondensation mit Oxalessigester und Ringschluß in den 4-Oxy-5,6,8-trimethoxy-chinolincarbonsäure(2)-äthylester (XVII) übergeführt.

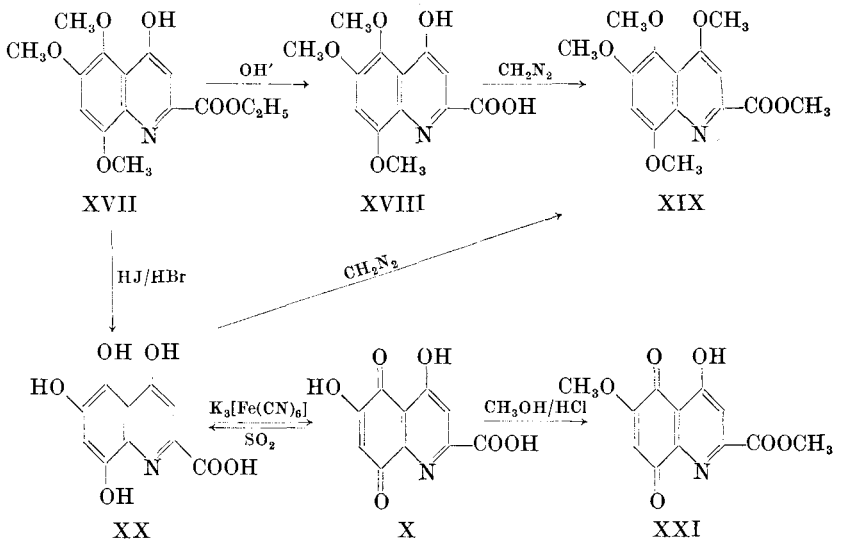
Die Konstitution dieser in hellgelben Prismen vom Schmp. 133 bis 134° kristallisierenden Verbindung geht aus folgenden Reaktionen eindeutig hervor: Der Ester XVII ist in verd. Alkali löslich; beim Erwärmen der Lösung wird er zur Carbonsäure XVIII verseift, die in Form langer, zitronengelber Nadeln vom Schmp. 233° kristallisiert. Mit überschüssigem Diazomethan entsteht daraus 4,5,6,8-Tetramethoxy-chinolincarbonsäure(2)-methylester (XIX) in hellgelben Nadeln vom Schmp. 163° neben einer zweiten, in kupferroten Nadeln kristallisierenden Verbindung vom Schmp. 154°, deren Struktur wir noch nicht kennen.

Aus dem Trimethoxy-ester XVII erhält man durch Ätherspaltung mit Jodwasserstoff oder Bromwasserstoff und Hydrolyse des dabei entstehenden Hydrohalogenids mit Bicarbonat die 4,5,6,8-Tetraoxy-chinolincarbonsäure(2) (XX), die ohne weitere Reinigung mit Kaliumferricyanid zum Chinon X oxydiert wurde.

Führt man die Oxydation in konz. Bicarbonatlösung durch, so kristallisiert das Chinon X in Form seines roten Alkalisalzes aus, das in Wasser löslich, in konz. Alkali dagegen unlöslich ist.

[6]) Fabinyi u. Izeki, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 3681 (1906).

Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung des Alkalisalzes kristallisiert das Chinon X in goldgelben Prismen, die sich oberhalb 165° allmählich zersetzen. Es bildet mit Schwermetallen unlösliche, verschiedenfarbige Salze und enthält 1 Mol Kristallwasser; durch



scharfes Trocknen bei 100° im Hochvakuum konnten 0,75 Mol Wasser entfernt werden.

Das Chinon X ist mit gelber Farbe in wäßrigem Alkohol löslich. Leitet man in die alkoholische Lösung Schwefeldioxyd ein und läßt mehrere Stunden stehen, dann zeigt die Lösung die rote Farbe des Hydrochinons XX, das sich amorph abscheidet. Es wurde mit Diazomethan zum Tetramethoxy-chinolinchinon-carbonsäureester XIX umgesetzt.

Mit Methanol-Salzsäure läßt sich das Chinon X in den 4-Oxy-6-methoxy-chinolinchinon(5,8)-carbonsäure(2)-methylester (XXI) überführen, der in langen braungelben Prismen vom Zers.-Pkt. oberhalb 222° erhalten wurde.

Kondensation von Dioxy-chinolinchinon-carbonsäure X mit Oxykynurenin

Das Dioxy-chinolinchinon X löst sich in heißer 80-proc. Essigsäure mit orangegelber Farbe. Es verändert sich selbst bei längerem Erhitzen der Lösung auf 100° nicht. Gibt man zu der Lösung Oxykynurenin, das allein in heißer 80-proc. Essigsäure

ebenfalls beständig ist, so vertieft sich die Farbe der Lösung rasch nach tief rotbraun. Nach längerem Erhitzen scheidet sich ein dunkles, amorphes, in neutralem Puffer lösliches Produkt ab, das sich nach mehrfachem Umfällen mit schwefliger Säure mit Hydroxanthommatin identisch erwies. (R_f-Wert, UV- und IR-Spektren.)

Die Bildung von Xanthommatin unter den angegebenen Bedingungen schrieben wir zunächst ausschließlich einer Kondensation beider Komponenten im Sinne unseres Schemas (V + X → II) zu. Bei der Wiederholung des Versuchs mit äquimolaren Mengen von Chinon X und Oxykynurenin (V) unter vollständigem Ausschluß von Sauerstoff entstand jedoch ein in 80-proc. Essigsäure unlösliches Reaktionsprodukt, das sich in neutralem Puffer mit tiefroter Farbe löste, die erst beim Stehen der Lösung an der Luft in den für Xanthommatin charakteristischen gelbbraunen Farbton überging. Durch Einleiten von Schwefeldioxyd wurde daraus rotes Hydroxanthommatin in einer Ausbeute von 67,5% d. Th. (bezogen auf die Menge des eingesetzten Oxykynurenins) erhalten. Die zunächst rote Farbe der Lösung des Reaktionsproduktes ließ darauf schließen, daß nicht — wie nach dem Schema der Kondensation zu erwarten — Xanthommatin, sondern Hydroxanthommatin entstanden ist.

Dieser Befund ließ daran denken, daß nicht eine Kondensation von Oxykynurenin mit Oxychinon X, sondern eine Dehydrierung des Oxykynurenins durch das Chinon mit anschließender Selbstkondensation stattgefunden hat. Da zur Bildung von 1 Mol Hydroxanthommatin aus 2 Molen Oxykynurenin 6 Oxydationsäquivalente erforderlich sind (vgl. S. 77), wären für eine vollständige Umsetzung von 2 Molen Oxykynurenin 3 Mole Chinon X erforderlich. Im Reaktionsgemisch waren aber nur 2 Mol Chinon vorhanden; bei Annahme einer ausschließlich oxydativen Bildung des Hydroxanthommatins wäre im Höchstfall eine Ausbeute von 66,6% d.Th. an Hydroxanthommatin zu erwarten gewesen. Die erzielte Ausbeute von 67,5% erschien uns nicht als ausreichend, um eine zusätzlich erfolgte Kondensation V + X → II zu beweisen.

Die Aufarbeitung der essigsauren Mutterlauge ergab geringe Mengen von nicht umgesetztem 3-Oxykynurenin neben Hydrochinon XX. Auch dieser Befund sprach für eine — wenigstens teilweise — erfolgte oxydative Bildung des Hydroxanthommatins.

Mit einer Dehydrierung des Oxykynurenins durch das Chinon X hatten wir deshalb zunächst nicht gerechnet, weil bei der vorher durchgeführten Umsetzung von Oxy-naphthochinon mit Oxykynurenin unter denselben Bedingungen keine Spur von Xanthommatin entstanden war. Statt dessen erhielten wir ein Produkt, dessen Reindarstellung uns noch nicht gelungen ist, das aber nach seinen Reaktionen die Struktur eines 3,4-Benz-5-(β-asparaginyl)-phenoxazons (XXII) besitzen, also durch Kondensation entstanden sein dürfte.

Der Beweis, daß bei der Umsetzung von Oxykynurenin mit dem Oxychinolin-chinon XX auch eine Kondensation stattfindet, wurde durch folgende Versuche eindeutig erbracht:

Wir setzten unter den oben angegebenen Bedingungen 2 Mole Oxykynurenin mit 5,3 Molen Chinon X um. Zur ausschließlich oxydativen Bildung von Xanthommatin unter quantitativer Umsetzung des Oxykynurenins wären nur 4 Mole Chinon erforderlich (vgl. S. 77) und eine Ausbeute an Xanthommatin von 100% d. Th. zu erwarten gewesen. Wir erhielten aber eine Ausbeute an Xanthommatin von 128%. Da das isolierte Xanthommatin sich als einheitlich und in allen Eigenschaften (UV-Spektrum bei verschiedenem p_H, IR-Spektrum, R_f-Wert, Redoxverhalten) als identisch mit nativem oder durch Ferricyankalium-Oxydation von Oxykynurenin erhaltenem erwies, ist damit der Syntheseverlauf bewiesen und die Struktur II für das Xanthommatin eindeutig festgelegt.

Xanthommatin ist damit der erste Vertreter der Ommochrome, dessen Struktur wir genau kennen. Die Bildung der Ommochrome im Insektenorganismus aus Tryptophan war bisher nur für die im Auge abgelagerten Pigmente bewiesen. Das Xanthommatin haben wir jedoch aus Schlupfsekreten von Schmetterlingen erhalten. Wir werden in Kürze darüber berichten, daß es inzwischen gelang, Xanthommatin auch aus den Augen der Schmeißfliege *(Calliphora erythrocephala)* zu isolieren. Damit ist gezeigt, daß im Xanthommatin nicht nur ein Exkretfarbstoff, sondern wirklich ein Augenfarbstoff der Insekten vorliegt.

Herrn Dozent Dr. H. Dannenberg und Herrn R. Beckmann danken wir für die Aufnahmen der UV-Spektren, Fräulein Brigitte Brezger für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Beschreibung der Versuche

1. Katalytische Hydrierung von 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon(2) (IV)

54,8 mg (0,185 MM) Phenoxazon IV werden in 15 ccm Äthanol suspendiert und bei 20° über Pd-Mohr hydriert. Dabei geht das orangegelbe Phenoxazon in Lösung; diese färbt sich unter Aufnahme von 4,87 ccm H_2 (red.) tiefrot. Auf 1 Mol Phenoxazon umgerechnet, beträgt die Wasserstoffaufnahme 1,2 Mol.

Beim Abkühlen scheiden sich aus der Lösung tiefrote Kristalle des entsprechenden 2-Oxy-3-amino-4,5-diacetyl-phenoxazins aus. Läßt man das Gemisch an der Luft stehen, so gehen die roten Kristalle in gelbe Nadeln vom Zers.-Pkt. 250° über, die identisch sind mit dem Phenoxazon IV (IR-Spektren).

2. Katalytische Hydrierung von Xanthommatin

50 mg krist. Hydro-xanthommatin werden in 30 ccm m/10 Phosphatpuffer vom p_H 7,2 gelöst. Die Lösung wird zur vollständigen Oxydation 2 Stunden mit Luft geschüttelt und mit 2n HCl auf p_H 2 gebracht. Das ausfallende amorphe

Xanthommatin wird abzentrifugiert, mehrfach mit n/20 HCl gewaschen und bei 54°/1 mm über P_2O_5 getrocknet.

41 mg Xanthommatin werden unter Wasserstoff in 20 ccm m/5-Phosphatpuffer (p_H 7,2) gelöst und bei 25° über Pd-Mohr hydriert. H_2-Aufnahme (red.) 3,9 ccm, 1,3 Mol pro Mol Farbstoff.

3. Quantitative Untersuchung der Oxydation von 3-Oxykynurenin

a) Jeweils 48 mg (0,214 MM) DL-3-Oxykynurenin wurden in einem Schenkel eines Schlenkrohrs in 50 ccm m/10 Phosphatpuffer vom p_H 7,4 und 30 ccm Wasser gelöst. Im anderen Schenkel wurden die in Tab. 2 angegebenen Mengen an Kaliumferricyanid in jeweils 20 ccm Wasser zur Lösung gebracht. Das Rohr wurde mehrfach abwechslungsweise evakuiert und mit Stickstoff gefüllt, schließlich evakuiert abgeschmolzen. Man vereinigte die Lösungen, ließ zunächst 3 Stunden bei 25° stehen und dann schweflige Säure einsaugen, zentrifugierte das dabei ausfallende Hydroxanthommatin ab, befreite es durch mehrfaches Waschen mit verd. H_2SO_3 von Neutralsalz und bestimmte nach Trocknen bei 25°/1 mm über P_2O_5 gravimetrisch die Ausbeute (vgl. Tab. 2).

Tab. 2. Quantitative Oxydation von Oxykynurenin mit $K_3[Fe(CN)_6]$

Mol $K_3[Fe(CN)_6]$ pro Mol Oxykynurenin	%-Ausbeute an Hydroxanthommatin	Farbe der Lösung nach der Oxydation
2	66	tiefrot (Hydroxanthommatin)
3	81	tiefrot (Hydroxanthommatin)
4	90	gelbbraun (Xanthommatin)

b) Bestimmung des bei der Oxydation freiwerdenden Ammoniaks

Zu der Lösung von 27,3 mg (0,122 MM) DL-3-Oxykynurenin in 20 ccm m/10-Phosphatpuffer (p_H 7,4) wurden 165 mg (0,414 MM) $K_3[Fe(CN)_6]$ zugegeben. Nach $2^1/_4$-stündigem Stehen bei 27° wurde in die Lösung SO_2 eingeleitet, das ausgefallene Hydroxanthommatin abzentrifugiert und im Überstand der Reststickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Die Lösung enthielt 0,076 MM (ber. 0,061 MM) NH_3. Die Ausbeute an Xanthommatin betrug 23 mg (85% d. Th.); im Überstand des Xanthommatins waren also noch 4,3 mg Oxykynurenin enthalten, die nach früher durchgeführten Untersuchungen[3]) bei dem unter den Bedingungen der Kjeldahl-Bestimmung eintretenden alkalischen Abbau 0,03 MM NH_3 ergeben. Oxydativ wurden also 0,073 MM NH_3, d. h. 1,2 Mol NH_3 pro 2 Mol Oxykynurenin, abgespalten.

4. Darstellung von 3,4-Benz-phenoxazonen

a) 3,4-Benz-5-acetyl-phenoxazon(2) (VII)

188 mg 2-Amino-3-oxy-acetophenon-hydrochlorid, 100 mg 2-Oxynaphthochinon(1,4) und 100 mg wasserfreies Natriumacetat werden in der Hitze in 1,5 ccm 80-proc. Essigsäure gelöst. Die Lösung wird 1 Stunde unter Rückfluß gekocht, wobei sie sich tief rotbraun färbt. Dann wird in Wasser gegossen und die dabei sich ausscheidende amorphe Masse in Essigester aufgenommen. Die Essigester-Lösung wird so lange mit Phosphatpuffer (p_H 7) gewaschen,

bis der Puffer farblos bleibt. Nach Ausschütteln mit 0,1 n-HCl wird die organische Phase zur Trockene gebracht. Der braune Rückstand wird in wenig Benzol aufgenommen und an Al_2O_3 (Woelm, sauer, Akt. I) chromatographiert. Bei Elution mit Benzol-Essigester (4:1) wird eine gelbrote Substanz (4 mg) abgetrennt. Danach wird eine rote Zone eluiert, deren Lösung gelb abtropft. Nach dem Eindampfen erhält man 18 mg Benz-phenoxazon VII.

Zur Analyse wurde aus Benzol umkristallisiert. Orangegelbe Prismen vom Zers.-Pkt. 253—254° (Al-Block).

$C_{18}H_{11}O_3N$ (289,2)	Ber.	C 74,75	H 3,83	N 4,84
	Gef.	» 74,87	» 3,87	» 4,66

b) 3,4-Benz-phenoxazon(2)-carbonsäure(5)-methylester (VIII)

169 mg 3-Oxy-anthranilsäure und 192 mg 2-Oxy-naphthochinon(1,4) werden in 10 ccm 80-proc. Essigsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der zunächst klaren, rotbraunen Lösung scheidet sich ein dunkles Produkt ab (10 mg), von dem abgesaugt wird. Das Filtrat wird in 50 ccm Wasser gegossen; es fallen 189 mg amorphe, orangerote Flocken aus.

Diese werden in Äther suspendiert und mit einer Lösung von überschüssigem Diazomethan in Äther versetzt. Dabei geht der größte Teil des Produktes in Lösung. Diese wird mit Bicarbonat und Wasser gewaschen und zur Trockene gebracht. Der rote harzige Rückstand wird in wenig Benzol aufgenommen und an saurem Al_2O_3 (Woelm, Akt. I) chromatographiert. Mit Benzol-Essigester (1:1) wird eine rote Fraktion abgetrennt. Dann folgt eine rote Zone, die gelb abtropft und nach dem Eindampfen 20 mg Benz-phenoxazon VIII liefert.

Zur Analyse wurde aus Benzol umkristallisiert. Lange gelbe Nadeln vom Schmp. 207° (Al-Block).

$C_{18}H_{11}O_4N$ (305,3)	Ber.	C 70,81	H 3,63	N 4,58
	Gef.	» 71,18	» 3,92	» 4,90

c) Kondensation von Oxykynurenin mit 2-Oxy-naphthochinon(1,4)

125 mg DL-3-Oxykynurenin und 95 mg 2-Oxynaphthochinon(1,4) werden $2^1/_2$ Stunden mit 5 ccm 80-proc. Essigsäure unter Rückfluß gekocht. Aus der zunächst klaren, tiefbraunen Lösung scheidet sich beim Kochen ein dunkles, pulveriges Produkt ab. Nach 2-stündigem Kühlen in Eiswasser filtriert man ab und wäscht mit Eisessig, Methanol und Äther, in denen das Produkt unlöslich ist. Man erhält 54 mg eines rotbraunen Pulvers, das sich oberhalb 250° allmählich zersetzt. Es gelang uns nicht, die Substanz analysenrein zu erhalten, doch macht das UV-Spektrum es wahrscheinlich, daß es sich um 3,4-Benz-5-(β-asparaginyl)-phenoxazon(2) handelt.

5. Darstellung von Oxy-chinolinchinon-carbonsäuren

a) 4-Oxy-5,8-dimethoxy-chinolincarbonsäure(2)-äthylester (XII

3,1 g 2-Amino-hydrochinon-dimethyläther (XI) werden mit 3,8 g frisch destilliertem Oxalessigsäure-diäthylester ($n_D^{21} = 1{,}4510$) 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Das entstandene, gelbgrüne Öl wird über P_2O_5 getrocknet, in Benzin (Kp. 60—80°) aufgenommen und durch Chromatographie an Al_2O_3 (Akt. III) gereinigt. Durch Elution mit Benzin erhält man 3 g gelbes, nicht kristallisierendes Öl.

Dieses wird in der Hitze in 40 ccm Paraffinöl gelöst und im Metallbad langsam unter Umschwenken auf 240° erhitzt. Bei dieser Temperatur tritt unter Ent-

wicklung gelber Dämpfe spontane Reaktion ein. Man hält 5 Min. auf 240°, kühlt ab und versetzt das Gemisch mit 60 ccm Benzin. Dann saugt man von der auskristallisierten Masse ab, wäscht mit Benzin und erhält nach Trocknen 1,56 g des Esters XII.

Zur Analyse wurde 2 mal unter Zusatz von Tierkohle aus Essigester umkristallisiert: Hellgelbe Prismen vom Schmp. 152–153°.

$C_{14}H_{15}O_5N$ (277,3)	Ber. C 60,62	H 5,45	N 5,05
	Gef. » 60,39	» 5,62	» 5,18

b) 4,5,8-Trioxy-chinolincarbonsäure(2) (XIII)

1 g Ester XII wird mit 20 ccm frisch destillierter Jodwasserstoffsäure 5 Stunden unter Stickstoff gekocht. Dabei scheidet sich ein Hydrojodid in Form gelbroter Kristalle ab. Nach 12-stündigem Stehen unter N_2 bei 0° wird durch eine Glasfritte abgesaugt und mit viel Äthanol gewaschen. Dabei geht der größte Teil des Hydrojodids in Lösung. Aus dem Filtrat kristallisiert spontan die Carbonsäure XIII aus. Man saugt das Filtrat ab, vereinigt die so erhaltenen Kristalle mit den auf der Glasfritte zurückgebliebenen und erhält nach Trocknen 550 mg Carbonsäure XIII.

Das Produkt wurde zur Analyse einmal aus verd. Methanol und einmal aus verd. Äthanol umkristallisiert. Feine gelbe Nadeln vom Zers.-Pkt. 295° (Al-Block).

$C_{10}H_7O_5N$ (221,2)	Ber. N 6,34	Gef. N 6,15

c) 4,5,8-Trioxy-chinolincarbonsäure(2)-äthylester (XIV)

In die Lösung von 290 mg Carbonsäure XIII in absol. Äthanol wird bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet (ohne Kühlung). Nach 12-stündigem Stehen bei 20° wird in Wasser gegossen, rasch von dem dabei ausfallenden Niederschlag abgesaugt und mit einer Lösung von Bicarbonat in verd. Äthanol und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhält man 180 mg orangeroten Ester XIV.

Zur Analyse wurde aus Essigester-Benzin umkristallisiert. Glänzende Blättchen vom Schmp. 255°.

$C_{12}H_{11}O_5N$ (249,2)	Ber. C 57,83	H 4,45	N 5,62
	Gef. » 57,83	» 4,54	» 5,68

d) 4-Oxy-chinolinchinon(5,8)-carbonsäure(2)-äthylester (XV)

Die Lösung von 47 mg Ester XIV in 100 ccm absol. Äther wird 3 Stunden mit 170 mg Ag_2O geschüttelt, filtriert und unter N_2 eingedampft. Aus der grünen Lösung erhält man 30 mg Chinon XV in Form gelber Nadeln, die aus Essigester oder Äther umkristallisiert werden können.

Zur Analyse wurde einmal aus Äther umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Zers.-Pkt. 136°.

$C_{12}H_9O_5N$ (247,2)	Ber. C 58,30	H 3,67	N 5,67
	Gef. » 58,44	» 3,74	» 5,84

e) 1,2,4-Trimethoxy-5-amino-benzol (XVI)

Die Lösung von 7 g 1,2,4-Trimethoxy-5-nitro-benzol in 250 ccm Dioxan wird bei 20° über Raney-Nickel hydriert, vom Katalysator abfiltriert und i. V. unter CO_2 zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird aus Benzol-Benzin (50–70°) umkristallisiert. Man erhält 5,5 g Amin XVI in Form schwach violetter Nadeln vom Schmp. 93–94° (in der Literatur angegebener Schmp. 95°).

f) 4-Oxy-5,6,8-trimethoxy-chinolincarbonsäure(2)-äthylester (XVII)

11 g Amin XVI wurden mit 10,5 ccm frisch dest. Oxalessigsäure-diäthylester $1^1/_2$ Stunden unter CO_2 auf dem Wasserbad erhitzt. Die entstandene, über P_2O_5 getrocknete, zähe Masse wird in 150 ccm Benzol aufgenommen und an 250 g Al_2O_3 (Woelm, Akt. I) chromatographiert. Mit Essigester-Benzol (1:2) wird ein gelbes Produkt eluiert. Nach Eindampfen der Lösung zur Trockene erhält man eine gummiartige, gelbbraune Masse.

Diese wird in der Hitze unter CO_2 in 150 ccm Paraffinöl gelöst. Die Temperatur der Lösung wird 20 Min. bei 235—240° gehalten. Zu dem abgekühlten Gemisch gibt man 150 ccm Benzin (50—70°). Nach 12 stündigem Stehen bei 20° saugt man von ausgeschiedenen Kristallen ab und wäscht diese mit Benzin. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhält man 10,5 g Ester XVII.

Zur Analyse wurde 2mal aus Benzol umkristallisiert. Hellgelbe Prismen vom Schmp. 133—134°.

$C_{15}H_{17}O_6N$ (307,3)	Ber.	C 58,62	H 5,58
	Gef.	» 58,75	» 5,57

g) 4-Oxy-5,6,8-trimethoxy-chinolincarbonsäure(2) (XVIII)

460 mg Ester XVII werden mit 10 ccm 2n-NaOH 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Aus der Lösung fallen beim Ansäuern gelbe Nadeln aus, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden. 420 mg Carbonsäure XVIII.

Das Produkt wurde zur Analyse aus viel Wasser umkristallisiert. Man erhält lange, seidig glänzende, zitronengelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 233°.

$C_{13}H_{13}O_6N$ (279,2)	Ber.	C 55,91	H 4,69	N 5,02
	Gef.	» 55,88	» 4,52	» 5,20

h) 4,5,6,8-Tetramethoxy-chinolincarbonsäure(2)-methylester (XIX)

Die Suspension von 280 mg der Säure XVIII in Methanol wird mit der Lösung von überschüssigem Diazomethan versetzt. Nach 2-stündigem Stehen bei 15° und 20 stündigem Stehen bei 0° haben sich gelbe Nadeln abgeschieden. Die Lösung wird eingeengt, in Essigester aufgenommen und mit Bicarbonatlösung und Wasser gut gewaschen.

Dann wird getrocknet und eingedampft. Der krist. Rückstand wird 2mal aus Benzol-Benzin (50—80°) umkristallisiert. Man erhält 100 mg Ester XIX in Form hellgelber Nadeln vom Schmp. 163°.

$C_{15}H_{17}O_6N$ (307,3)	Ber.	OCH_3 50,49		N 4,56
	Gef.	» 49,47		» 4,56

i) 4,6-Dioxy-chinolinchinon(5,8)-carbonsäure(2) (X)

Ätherspaltung. 9,6 g Ester XVII werden mit 100 ccm 48-proc. HBr 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Aus der tiefroten Lösung scheiden sich beim Stehen bei 0° rote Prismen des Hydrobromids ab. Man saugt ab, wäscht mit HBr und trocknet über KOH. 8 g Hydrobromid der 4,5,6,8-Tetraoxy-chinolincarbonsäure(2) XX. Das Hydrobromid wird durch Wasser hydrolytisch gespalten. Die dabei in amorphen Flocken sich abscheidende freie Carbonsäure XX löst sich in verd. Bicarbonat-Lösung mit gelbbrauner Farbe. In konz. Bicarbonat ist das entstehende Alkalisalz schwer löslich.

Oxydation. 2,12 g Hydrobromid der Chinolincarbonsäure XX werden mit 35 ccm Wasser und etwa der Hälfte von 2,59 g Natriumbicarbonat versetzt. Zu der klaren Lösung werden allmählich das restliche Bicarbonat und 4,39 g Kaliumferricyanid, gelöst in 15 ccm Wasser, gegeben. Dabei vertieft sich zunächst

die Farbe der Lösung, um sich bei weiterer Zugabe von Oxydationsmittel wieder nach orangerot aufzuhellen. Aus der klaren Lösung scheiden sich orangerote Kristalle des Alkalisalzes des Dioxychinons X ab. Nach $1^1/_2$ stündigem Kühlen auf 0° wird abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 1,7 g Alkalisalz.

Zu der auf 0° gekühlten Lösung von 1 g Alkalisalz in 250 ccm Wasser wird so lange tropfenweise 2n-HCl gegeben, bis die Farbe der Lösung von rot nach gelb umschlägt. Nach kurzer Zeit kristallisiert das Dioxychinon X in langen hellgelben Prismen aus, die mit eiskaltem Wasser gewaschen werden. Nach dem Trocknen erhält man 590 mg Chinon X, das sich oberhalb 165° zersetzt. Mit Fe^{3+}-Ionen gibt es ein blaues, mit Cu^{2+}-Ionen ein rotes unlösliches Salz. Beim Trocknen im Hochvakuum (10^{-4} mm) und 100° werden in 20 Stunden 0,74 Mol Wasser abgegeben.

$C_{10}H_6O_6N \cdot H_2O$ (254,2)	Ber.	C 47,25	H 3,17	O 44,07	N 5,51
	Gef.	» 47,53	» 3,10	» 44,20	» 5,36

Umsetzung der 4,5,6,8-Tetraoxy-chinolincarbonsäure(2) (XX) mit Diazomethan. 200 mg der Carbonsäure XX werden in 5 ccm Methanol suspendiert und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Lösung bleibt 10 Stunden bei 0°, 12 Stunden bei 20° stehen und wird dann i. V. eingedampft. Der rote, krist. Rückstand wird in heißem Methanol aufgenommen; beim Erkalten scheiden sich kupferrote Nadeln ab, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 153—154° zeigen. Ausbeute 53 mg. Die Verbindung ist in kalter 2n-NaOH unlöslich. Aus der Mutterlauge wird nach Einengen der Tetramethoxy-methylester XIX in gelben Nadeln vom Schmp. 161° erhalten (50 mg). Der Mischschmp. mit der oben dargestellten Verbindung zeigt keine Depression, ebenso sind die IR-Spektren identisch.

Reduktion des Chinons X. 150 mg Chinon X werden in 30 ccm 80-proc. Alkohol gelöst und bei 20° gasförmiges SO_2 eingeleitet. Nach einiger Zeit beginnt die Abscheidung roter amorpher Flocken. Nach 2 Stunden wird i. V. unter N_2 auf etwa $^1/_3$ eingeengt und von dem ausgefallenen Hydrochinon XX abgesaugt (40 mg), das mit Alkohol und Äther trocken gewaschen wird. Die Mutterlauge ist noch tiefrot gefärbt und enthält weiteres Hydrochinon.

Umsetzung mit Diazomethan. 40 mg Hydrochinon XX werden in 3 ccm Methanol suspendiert und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei 0° wird die Lösung eingeengt und in Essigester aufgenommen. Die Essigesterlösung wird mit 1n-NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der rotgelbe Rückstand wird aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, wobei zunächst ein Produkt vom Schmp. 153—154° in kupferroten Nadeln erhalten wird. Aus dem Rückstand der Mutterlauge wird nach Umkristallisieren aus wenig Methanol der Tetramethoxy-methylester XIX in hellgelben Nädelchen erhalten (10 mg). Schmp. 161—163°; der Mischschmp. mit authentischem Tetramethoxymethylester (vgl. oben) zeigt keine Depression.

4-Oxy-6-methoxy-chinolinchinon(5,8)-carbonsäure(2)-methylester (XXI). 0,5 g Chinon X werden in 30 ccm Methanol suspendiert, in die Suspension wird HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet und $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Dabei geht das Chinon in Lösung. Nach einiger Zeit beginnt die Abscheidung des Methoxymethylesters XXI als braungelbes Pulver (0,42 g), welches abgesaugt und 2 mal aus Dioxan umkristallisiert wird. Lange, braungelbe Prismen, die sich oberhalb 220° allmählich zersetzen.

$C_{12}H_9O_6N$ (263,2)	Ber.	N 5,32	OCH_3	23,63
	Gef.	» 5,23	»	22,83

6. Kondensation der Dioxy-chinolinchinon-carbonsäure X mit Oxykynurenin

a) Kondensation äquimolarer Mengen

150 mg D,L-3-Oxykynurenin (0,67 MM) werden in einem Schenkel eines Schlenkrohrs in 5 ccm 80-proc. Essigsäure suspendiert, im anderen Schenkel 158 mg Chinon X (0,624 MM) in 4 ccm Essigsäure. Das Rohr wird mit N_2 gespült und evakuiert verschlossen. Die Suspensionen werden vereinigt und unter häufigem Schütteln $5^1/_2$ Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei gehen die Komponenten in Lösung, deren Farbe sich allmählich vertieft. Aus der rotbraunen Lösung scheiden sich amorphe dunkle Flocken ab, die abgesaugt und mit viel 80-proc. Essigsäure, Wasser, Methanol und Äther gewaschen werden.

Das fast schwarze Produkt löst sich vollständig mit roter Farbe in m/10-Phosphatpuffer vom p_H 7,5. Die Farbe der Pufferlösung geht beim Stehen an der Luft in kurzer Zeit in gelbbraun über. In die filtrierte Lösung wird SO_2 bis zur kongosauren Reaktion eingeleitet. Das in roten, amorphen Flocken ausfallende Produkt wird abzentrifugiert, mehrfach mit verd. H_2SO_3 gewaschen, wieder in Puffer gelöst und nochmals umgefällt. Nach dem Trocknen erhält man 100 mg dunkles Pulver, das in allen Eigenschaften (IR-, UV-Spektren, Redoxverhalten, R_f-Wert im System Collidin-m/2 KH_2PO_4) identisch ist mit Hydroxanthommatin bzw. Xanthommatin.

Die essigsaure Mutterlauge wird i. V. unter N_2 zur Trockene gebracht. Die papierchromatographische Untersuchung des Rückstandes zeigt, daß dieser geringe Mengen von Oxykynurenin neben viel Chinon X enthält. Wie die Untersuchung des papierchromatographischen Verhaltens der Tetraoxy-chinolin-carbonsäure XX zeigt, geht diese unter entsprechenden Bedingungen in das Chinon über.

b) Kondensation mit überschüssigem Chinon X

In einem mit einem seitlichen Ansatz versehenen einfachen Schlenkrohr werden 396 mg (1,68 MM) Chinon X in 20 ccm 80-proc. Essigsäure suspendiert. In den seitlichen Ansatz bringt man 142 mg (0,632 MM) D,L-3-Oxykynurenin. Das Rohr wird wie beschrieben mit N_2 gespült und unter Vakuum abgeschmolzen. Durch Kippen wird das Oxykynurenin in die Suspension gespült, die man 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Die Lösung färbt sich unter Ausfallen eines dunklen Niederschlags langsam tiefbraun. Man läßt 12 Stunden bei 20° stehen, saugt nach Zusatz von 10 ccm Wasser ab und wäscht den Niederschlag so lange mit 50-proc. Essigsäure, Wasser, Alkohol und Äther, bis die Waschflüssigkeit jeweils fast farblos abläuft. Das getrocknete Produkt wird in m/10-Phosphatpuffer vom p_H 7,5 gelöst. Die dunkelbraune Lösung wird mit Wasser stark verdünnt und filtriert. Nach Einleiten von SO_2 wird das dabei ausfallende Hydroxanthommatin wie oben aufgearbeitet. Nach Trocknen bei 12 mm/60° über P_2O_5 erhält man 179 mg (0,41 MM) Hydroxanthommatin.

(Abgeschlossen am 13. November 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 590

MIT 37 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

590. Band

Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt am Main
(Eingelaufen am 21. August 1954)

Zur Photochemie ungesättigter Nitroverbindungen (I)

Über den Einfluß der Substitution auf die Lichtumlagerung von o-Nitroazomethinen

Von *Walter Ried* und *Manfred Wilk**)**)

(Mit 5 Figuren im Text)

Die von G. Ciamician und P. Silber[1]) entdeckte innermolekulare Disproportionierung des o-Nitrobenzaldehyds zur o-Nitrosobenzoesäure, die bei Belichtung eintritt, ist die photochemische Grundreaktion der hier untersuchten o-Nitrobenzalazomethine. Die Lokalisierung der Anregung an die Nitrogruppe im Molekül des o-Nitrobenzaldehyds, wie sie F. Weigert[2]), F. A. Lucy und P. A. Leighton[3]) und L. Küchler und F. Petat[4]) angeben, kann die Vorgänge bei der Umlagerung nur unvollständig beschreiben, da das Molekül durch Licht in seiner Gesamtheit angeregt wird. Dabei ist die Aldehydgruppe ebenso „angeregt" wie die Nitrogruppe, denn die π-Elektronen werden in ihrer Verteilung verändert. Entweder geht nun ein solcher angeregter Zustand „im Dunkeln" wieder unter Energieabgabe in seinen Ausgangszustand zurück, da die Verteilung der Atomreste infolge ihrer größeren Masse und damit größeren Trägheit noch etwa die gleiche geblieben ist, oder die

*) M. Wilk, Dissertation Frankfurt/Main 1954.

**) Über einen Teil der Ergebnisse wurde bereits am 29. 9. 1951 auf der GdCH-Hauptversammlung in Köln a. Rh. berichtet.

[1]) R. A. L. (5) **10**, I, 229; Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 2041 (1901).

[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1207 (1913); Z. physik. Chem. **120**, 24 und Bodenstein-Festband 775 (1931).

[3]) J. physic. Chem. **2**, 756 (1934).

[4]) Mh. Chem. **68**, 275—289 (1936).

Energieverhältnisse liegen so, daß die Atomreste der neuen Elektronenverteilung folgen, um die energetisch günstigste Lage einzunehmen. Es hat dann mit anderen Worten eine Lichtumlagerung stattgefunden. Daß auch eine solche „Anregung" der Aldehydgruppe erfolgt, läßt sich an der bei Belichtung stattfindenden Acetalisierung von o-Nitrobenzaldehyd in alkoholischer Lösung zeigen, die von E. Bamberger[5]) untersucht wurde.

Ebenso zeigt G. O. Schenck[6]) am Benzaldehyd daß bei der sensibilisierten Photooxydation auch eine „Anregung" der Aldehydgruppe erfolgt. Dabei spielt der Sensibilisator die Rolle des Sauerstoffdonators. Dieses Beispiel zeigt, daß die Sauerstoffübertragung nur mit Hilfe bestimmter Sauerstoffdonatoren erfolgen kann. Es ist demnach nicht ausgeschlossen, daß — mit der Einschränkung, o-Nitrol enzaldehyd und o-Nitrosobenzoesäure können nicht als Sensibilisatoren wirken, was auch nicht festgestellt wurde und was auch kaum zu erwarten ist — eine Bildung phototrop-isomerer Diradikale auch bei der Belichtung von o-Nitrobenzaldehyd in Frage kommt. Bei Gegenwart eines passenden Reaktionspartners, wie bei der Bildung der Acetale schon besprochen wurde, scheint eine gewisse Influenzwirkung des Partners vorzuliegen, welche die „Anregung" der C = O-Bindung erleichtert, oder der Partner fängt das Diradikal leicht ab. Diese Influenzwirkung von Partnern hat J. Tanasescu[7]) am o-Nitrobenzaldehyd schon irgendwie vermutet, allerdings in rein chemischer Hinsicht. Diese Vermutungen sind jedoch noch sehr unklar und entstanden aus dem Bedürfnis heraus, das unterschiedliche Verhalten des o-Nitrobenzaldehyds bei chemischen Reaktionen zu erklären (z. B. Reduktion zu Anthranil, Kondensation mit Anilin in essigsaurer Lösung zu C-p-Aminophenyl-anthranil nach S. Secareanu und A. Silberg[8]).

Um diesen Induktions-Effekt von Partnern einmal innermolekular etwas näher beschreiben zu können, wird in der Folge versucht, an Kondensationsprodukten des o-Nitrobenzaldehyds mit verschiedenen substituierten, primären aromatischen Aminen, einen Zusammenhang zu finden, zwischen der Substitution und dem photochemischen Verhalten der Verbindungen. Diese Schiffschen Basen bilden sich leicht aus den Komponenten. Die C=O-Bindung der Aldehydgruppe liegt nun als C=N-Bindung vor.

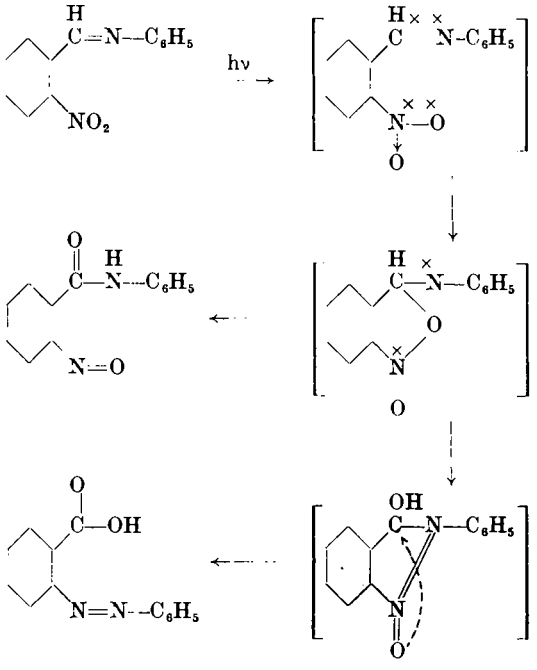
Der einfachste Vertreter dieser Reihe, das o-Nitrobenzylidenanilin, wurde schon von F. Sachs und R. Kempf[9, 10]) untersucht,

[5]) Liebigs Ann. Chem. **371**, 322 (1910).
[6]) Z. Naturforsch. **3b**, 59 (1948).
[7]) Chem. Zbl. **1929**, I, 241 und **1928**, I, 686 - 687.
[8]) Bull. soc. chem. France (5) **3**, 1777; Chem. Zbl. **1937**, I, 586 und **1932**, II, 1292.
[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4376 (1903).
[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 2715 (1902).

und es wurde gefunden, daß in der Hauptsache eine Umlagerung zum o-Nitrosobenzoesäure-anilid stattfindet. Dabei tritt in fester Substanz eine starke Farbvertiefung nach Rotbraun auf. F. Sachs und S. Hilpert[11]) stellten an Hand eines ziemlich umfangreichen Untersuchungsmaterials eine Regel auf, die besagt, daß alle organischen Verbindungen, die in o-Stellung zu einer Methingruppe eine Nitrogruppe besitzen, lichtempfindlich sind.

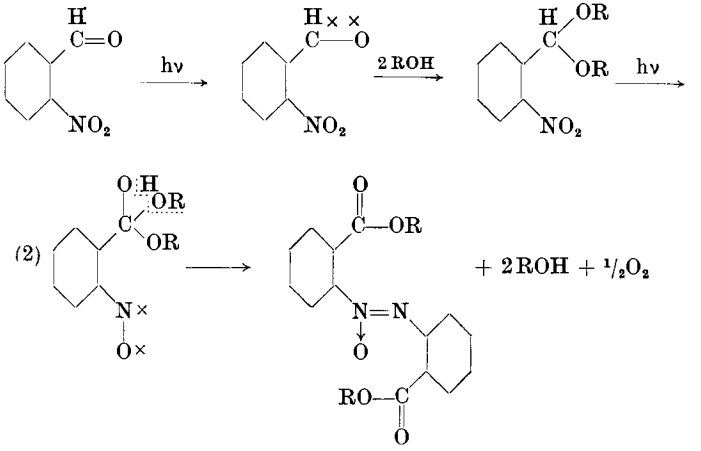
Bei Gegenwart von Anilin ist die Umlagerungsgeschwindigkeit des o-Nitrobenzylidenanilins bedeutend erhöht. In wenigen Minuten ist schon eine tiefe Rotbraun-Färbung erreicht. Als Umlagerungsprodukt wurde unter anderem das Azobenzol-o-carbonsäure-anilid gefunden.

Bei langer Belichtung in benzolischer Lösung mit einer UV-Tauchlampe, konnten von uns, außer dem o-Nitroso-benzoesäure-anilid, noch kleine rote Tafeln isoliert werden, die bei 92–93° schmelzen und mit der Azobenzol-o-monocarbonsäure identisch sind. Die Bildung läßt sich nach folgendem Reaktionsschema ableiten:

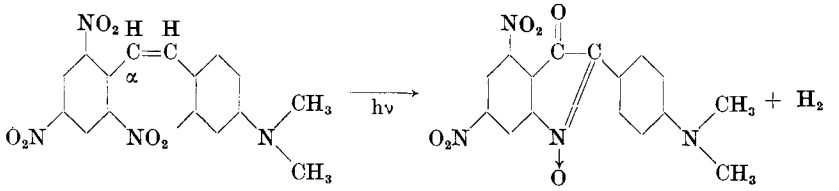


[11]) Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3425 (1904).

Für die Möglichkeit eines solchen Reaktionsablaufes spricht auch die Bildung von Azoxybenzoesäure und ihrem Äthylester, die G. Ciamician und P. Silber[12]) bei längerer Belichtung von o-Nitrobenzaldehyd in alkoholischer Lösung gefunden haben. Bei der gleichzeitigen Acetalisierung ist der Vorgang jedoch etwas komplizierter und kann wie folgt ablaufen:



Ein weiteres Beispiel, das die Tendenz zur Bildung einer Bindung zum Stickstoff der Nitrogruppe zeigt, ist eine von K. Dimroth und M. und F. Bohlmann[13]) aufgeklärte Lichtreaktion in der o-Nitrostilbenreihe. Diese Reaktion, die analog einer von P. Pfeiffer[14]) in der o-Nitrotolan-Reihe gefundenen Lichtumlagerung verläuft, verschiebt in erster Phase den Sauerstoff einer o-Nitrogruppe des 2,4,6-Trinitro-4'-dimethylamino-stilbens zur α-Methingruppe. In zweiter Phase tritt eine Cyclodehydrierung zum 2-(p-Dimethylaminophenyl)-4,6-dinitro-isatogen ein:



rote Benzollösung — grüne Benzollösung

[12]) Gaz. chim. acta **33**, I, 374 (1901).
[13]) Angew. Chem. A **59**, 176 (1947).
[14]) Angew. Chem. A **59**, 176 (1947).

Eigenschaften der o-Nitrobenzal-azomethine

Eine große Anzahl dieser Verbindungen wurde von A. Senier und R. Clarke[15]) hergestellt und auf ihre Phototropie und Thermotropie hin untersucht. Die Arbeit ist nur qualitativ und weist bei den meisten Verbindungen eine Thermotropie bei höheren und tieferen Temperaturen nach, in einzelnen Fällen auch eine schwache Phototropie. Ebenso wurden von F. Sell[16]) neue Verbindungen von diesem Typ hergestellt und auf ihr Verhalten im Licht geprüft. Es stellte sich an einigen Verbindungen eine gewisse Ermüdungserscheinung heraus, die sich in der Phototropie zeigte. Sie äußerte sich, nach wiederholtem Belichten und Rücklagern, in einer Verminderung der Verfärbungsgeschwindigkeit. Wie weiter unten gezeigt wird, handelt es sich hier nicht um eine reine Phototropie, sondern es werden bei der Belichtung auch irreversible Umlagerungsprodukte geliefert, die farblos sind und die verfärbbaren Moleküle in ihrer Konzentration vermindern. Dadurch findet der Ermüdungseffekt eine einfache Erklärung.

Die o-Nitrobenzal-azomethine sind, wie die meisten Schiffschen Basen, zwischen grünlichgelb, gelb bis orange gefärbt. Die Absorption wird von dem stark chromophor wirkenden System —C=N— hervorgerufen. Bei den meisten o-Nitro-azomethinen tritt beim Belichten eine mehr oder weniger schnell verlaufende Verfärbung nach dunkelrotbraun auf. Die außerordentlich ähnlichen, praktisch identischen Farbtöne, sowohl vor als auch nach der Belichtung, gestatten es, die o-Nitrobenzal-azomethine nahezu quantitativ inbezug auf ihre Verfärbungsgeschwindigkeit zahlenmäßig zu verfolgen.

Der Meßvorgang

Zur Verfolgung der Verfärbungsgeschwindigkeit (in der Folge mit VG abgekürzt) der fein zerriebenen Präparate wurde eigens ein Meßgerät konstruiert, das wie folgt arbeitet:

Der mit Hilfe eines Eisen-Wasserstoff-Widerstandes gegen Netzschwankungen stabilisierte Glühfaden einer Niedervolt-Projektionslampe, wird mit einer Optik scharf auf einem Präparathalter (Mikroheiztisch mit eingebautem Temperaturregler) abgebildet (Fig. 1). Um eine zu starke Erwärmung des Präparates zu vermeiden, wird in den Strahlengang ein Wasserfilter (Mohrsche-Salz-Lösung) gelegt. Das von dem Präparat diffus reflektierte Licht wird unter einem Winkel von 45° mit Hilfe eines Photoelementes gemessen.

[15]) J. chem. Soc. [London] **105**, 1919 (1914).
[16]) Dissertation, Frankfurt/Main 1949.

Bei sehr schwach empfindlichen Präparaten wird eine Photozelle verwendet, die mit einem Verstärker verbunden ist. Der (Gleichstrom-)Verstärker ist ebenfalls durch Wahl einer geeigneten Brückenschaltung weitestgehend unabhängig von Netzschwankungen. Sein elektrischer Nullpunkt am Ablesegerät kann verstellt werden, so daß der Skalenbereich auf das 5-fache erweitert werden kann. Die Reproduzierbarkeit der Messungen ist gut, die Fehler liegen bei etwa 2%. Darin sind die Fehler enthalten, die durch unterschiedliches Aufbringen der Substanz auf den Präparatehalter hervorgerufen werden. Der Thermostat arbeitet mit einem Bimetall-Regler im Dauerbetrieb auf etwa 1^0 genau. Das elektrische Ablesegerät

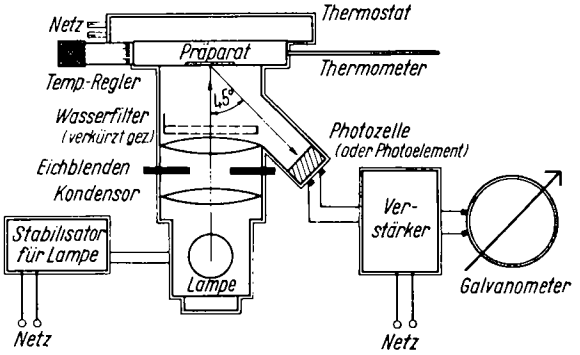


Fig. 1 Schema der Meßeinrichtung

(Mikro-Ampèremeter) wurde zusammen mit einem Präzisionsmeßspalt und einer Photozelle (S 28 von B. Lange, Berlin) auf Proportionalität des Ausschlags geprüft. Es wurden keine Abweichungen über 0,2% festgestellt.

Beschreibung des Meßvorgangs

Die zu untersuchende Substanz wird fein zerrieben, bis zu einer mittleren Teilchengröße von etwa 50 μ, und dann auf ein rauhes Papier aufgedrückt. Bei geschlossener Blende wird die Substanz auf den Präparathalter gebracht und auf 35^0 vorgewärmt. Die Projektionslampe muß dabei schon 15 Minuten eingebrannt sein, weil sonst der Eisen-Wasserstoff-Widerstand noch nicht richtig regelt. Dann wird die Blende geöffnet, gleichzeitig die Zeit gestoppt, ferner die Photozelle so schnell eingeregelt, daß nach höchstens 3 Sekunden der Zeiger des Ablesegerätes auf 1,000 steht. Durch die Dämpfung des Instrumentes und die Grenzen der handlichen Geschicklichkeit

kann diese Zeit schlecht unterboten werden. Der zeitliche Abfall des Photostroms wurde so für jede Verbindung dreimal bestimmt.

Die gefundenen Meßwerte können mit genügender Genauigkeit durch eine empirisch gefundene Gleichung

$$I = I_0 e - k \sqrt{t}$$

wiedergegeben werden. Darin bedeutet

I = Galvanometerstand zur Zeit t
I_0 = Galvanometerstand zur Zeit t = 0 (hier 1,000)
k = Geschwindigkeits-Konstante der Verfärbung
t = Zeit in Minuten.

Es handelt sich also wohl um eine Reaktion I. Ordnung. Der Wurzelausdruck kommt sicher daher, daß am Anfang auch die tiefer liegenden Schichten verfärbt werden. Bei Reaktionen, bei denen Diffusionserscheinungen eine Rolle spielen, werden oft ähnliche Zeitgesetze gefunden (z. B. das Wachstum von Anlaufschichten an Metallen usw.).

Zur Berechnung von k wurden immer nur die Werte zwischen 2 und 15 Minuten gewählt, weil da die Abweichungen vom Zeitgesetz nur gering sind.

Die Versuchstemperatur muß auf 35° festgelegt werden, da bei der großen Flächenhelligkeit eine Erwärmung trotz Wasserfilter nicht zu vermeiden ist.

Die verhältnismäßig großen Abweichungen vom Zeitgesetz in den ersten beiden Minuten (Fig. 2) liegen erstens an seinem empirischen Charakter, zweitens aber auch in der Überlagerung der Photoelement-Charakteristik, die zwischen Gelb und Rot keinen genau linearen Verlauf zeigt.

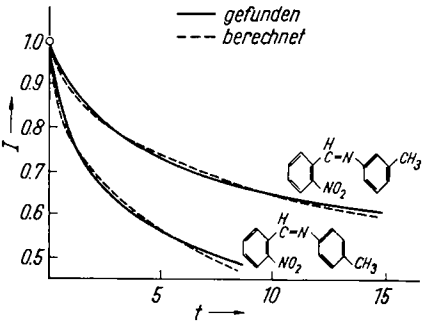


Fig. 2 Prüfung des Zeitgesetzes

Verfolgt werden nach diesen Messungen erstens die Verschiebungen des Absorptionsmaximums (entspricht einer energetischen Größe) und zweitens die Veränderung der Intensitäten, die als Maß für die Übergangswahrscheinlichkeit der Elektronen eine Aussage machen über die Polarität der Moleküle in unserem konjugierten System. Welche Größe nun geschwindigkeitsbestimmender ist, kann nicht ausgesagt werden, da es sich um eine Überlagerung dieser beiden Effekte handelt.

Abhängigkeit der VG von der Wellenlänge

Bei einem sich schwarz färbenden Präparat (XXXIV) wurde mit Hilfe eines auf ein energiegleiches Spektrum geeichten Photoelementes die abhängige VG bei verschiedenen Wellenlängen untersucht. Die größte Geschwindigkeit liegt im Blauen, also im Maximum der Absorption, die vor allem durch das System —C=N- hervorgerufen wird.

Es lassen sich folgende Regeln erkennen:

1. Wählt man das o-Nitrobenzyliden-anilin (I) als Ausgangssubstanz und substituiert am Anilinring in 4'-Stellung, dann ruft ein Substituent I. Ordnung eine Beschleunigung der VG hervor. Andere Substitutionsstellen ergeben folgende Verhältnisse: $4' > 2' > 3'$ (Ausnahme: die 4'-OH-Verbindung zeigt selbst im direkten Sonnenlicht keine Veränderung). Dabei ist es möglich, daß der Wert in 2' und 3' unter den der Ausgangssubstanz (I) herabsinkt, wie z. B. beim Chlor (X und XI).

2. Bei Substituenten II. Ordnung tritt gegenüber der Ausgangssubstanz (I) eine starke Bremsung in allen Substitutionsstellen am Anilinring ein; dabei lautet die Reihenfolge: $3' > 4' > 2'$. Ein Übersteigen des Wertes der Ausgangssubstanz wurde nicht beobachtet.

3. Die Substitution in 4'-Stellung ergibt folgende Reihe:

$$OCH_3 > CH_3 > OC_2H_5 > Br > Cl > H > NO_2 > COOH.$$

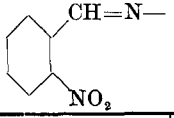
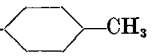
Diese Folge, jedoch in entgegengesetzter Richtung, entspricht einer von Ch. K. Ingold und W. S. Nathan[17]) gefundenen, für die Verseifung p-substituierter Benzoesäure-äthylester in 85-proc. Äthylalkohol.

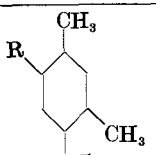
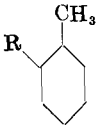
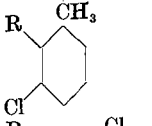
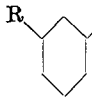
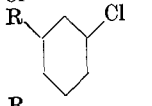
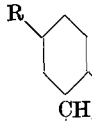
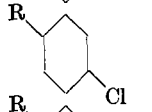
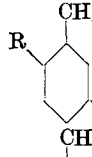
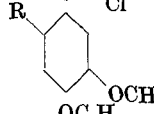
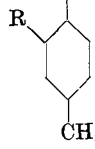
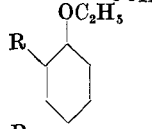
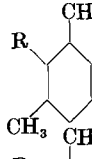
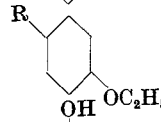
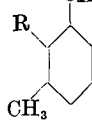
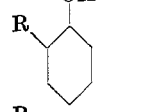
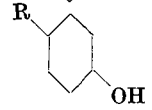
Je positivierender also ein Substituent ist, um so leichter erfolgt demnach die Verfärbung und damit auch die Umlagerung. Der Substituent macht demnach seinen Einfluß auf die Verteilung der π-Elektronen in unserem konjugierten System geltend und ändert wohl besonders die —C=N-Bindung, denn je größer der polare Gegensatz an ihr ist, um so schneller erfolgt die Verfärbung. Bei dieser Betrachtung ist es zunächst gleichgültig, ob der rotbraun gefärbte Körper ein Endprodukt der Umlagerung ist, oder nur ein Zwischenprodukt, aus dem sich dann stabile Endprodukte bilden. Auch bei der Annahme eines reinen Kristall-Effektes für die Verfärbung, bleibt doch der Substituenteneinfluß nur so erklärt, daß auch hier mit einer, wenn auch unvollständigen Umlagerung gerechnet werden muß.

[17]) J. chem. soc. [London] (1936), 222; vgl. auch S. C. Olivier, Rec. trav. chim. Pays-Bas **56**, 253 (1937).

Einfluß der Substitution auf die Verfärbungsgeschwindigkeit der o-Nitro-azomethine

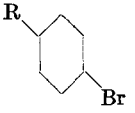
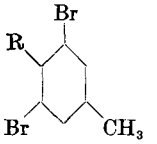
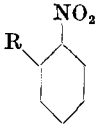
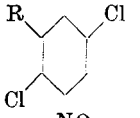
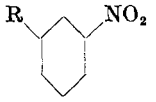
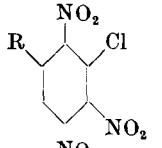
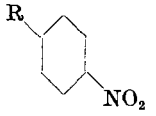
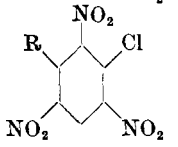
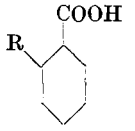
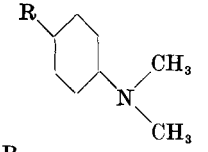
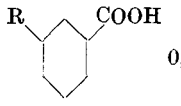
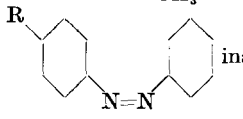
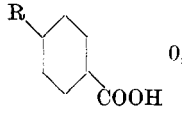
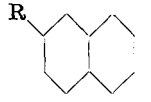
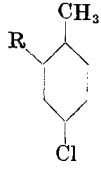
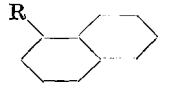
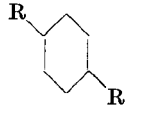
In der Tab. 1 sind die von uns untersuchten o-Nitro-azomethine zusammengestellt und die einzelnen VG-Konstanten angegeben.

Tab. 1. R =  R′ = CH=N—  —CH_3

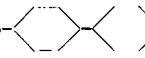
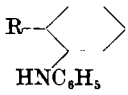
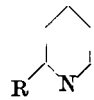
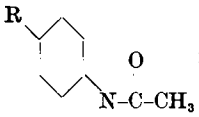
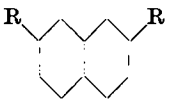
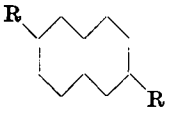
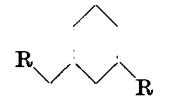
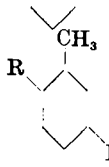
	VGK		VGK
I[20])	0,073	IX[15])	 0,018
II[15])	 0,150	X[15])	 0,067
III[15])	 0,139	XI[15])	 0,044
IV[15])	 0,260	XII[15])	 0,092
V[15])	 0,173	XIII[15])	 a) 0,338 b) 0,078
VI	 0,095	XIV	 0,023
VII	 0,051	XV	 0,168
VIII	 0,062	XVI[15])	 0,116
		XVII[15])	 inaktiv

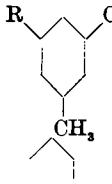
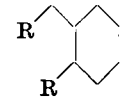
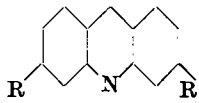
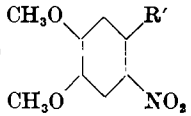
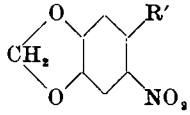
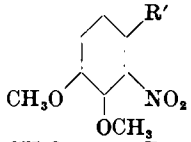
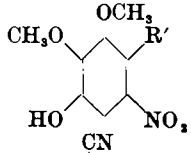
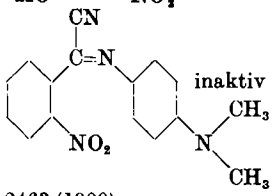
[20]) E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 2609 (1898).

Tab. 1 (Fortsetzung)

		VGK			VGK
XVIII[15])		0,115	XXVI		0,021
XIX		0,008	XXVII		0,020
XX		0,025	XXVIII		inaktiv
XXI		0,017	XXIX		inaktiv
XXII[15])		0,004	XXX		schon rot gefärbt
XXIII[15])		0,056	XXXI		inaktiv
XXIV[15])		0,013	XXXII[15])		0,288
XXV		0,062	XXXIII[15])		0,064
			XXXIV[15])		0,228

Tab. 1 (Fortsetzung)

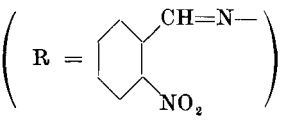
		VGK
XXXV[15]		0,036
XXXVI[21]	$R—NH_2 \cdot H_2O$	inaktiv
XXXVII[21]	R—R	inaktiv
XXXVIII		inaktiv
XXXIX[16]		inaktiv
XL		inaktiv
XLI		0,073
XLII		0,011
XLIII		0,001
XLIV		<XVIII

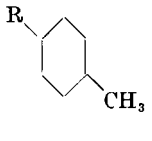
		VGK
XLV		0,220
XLVI		0,028
XLVII		inaktiv
XLVIII[16]		0,072
XLIX[16]		0,269
L		inaktiv
LI		inaktiv
LII		inaktiv

[21]) Th. Curtius, Lublin, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2463 (1900).

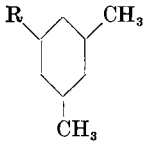
[22]) B. Flürscheim, J. prakt. Chem. (2) **66**, 18, Anm. (1907); G. Knöpfer, Mh. Chem. **30**, 34 (1898).

Bei der Betrachtung der Methyl-Substitution im Anilinring ergeben sich folgende Verhältnisse:

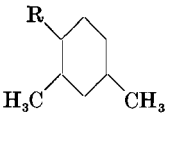




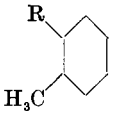
A k = 0,260



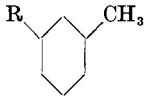
B k = 0,220



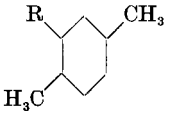
C k = 0,173



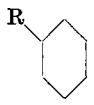
D k = 0,150



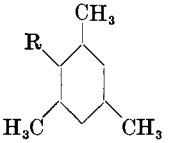
E k = 0,139



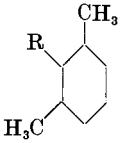
F k = 0,095



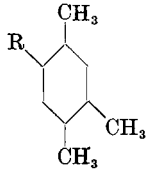
G k = 0,073



H k = 0,062



I k = 0,051



J k = 0,018

Bei F und H kompensieren sich die Momente der Substituenten weitgehend und man erhält k-Werte in der Nähe von G. Nach dieser Betrachtungsweise müßte aber der Wert von J bei dem von A liegen. Diese Abweichung läßt sich mit dem „ortho-Effekt" oder der Störung einer Hyperkonjugation erklären. Die Verbindung C ist phototrop.

Bei den Bis-Schiffschen Basen (abgekürzt = Bis.) mit den Aminen und Diaminen des Naphthalins wurden folgende Ergebnisse gefunden:

β-Naphthylamin > α-Naphthylamin > 2,7-Naphthylendiamin-Bis. 2,6-Naphthylendiamin-Bis. > 1,5-Naphthylendiamin-Bis.

Ferner:

p-Phenylendiamin-Bis. > Benzidin-Bis. Das Benzidin-derivat ist genau halb so wirksam wie das o-Nitrobenzyliden-anilin (I).

Substitution am Aldehydring.

Der 2,4-Di- und der 2,4,6-Trinitrobenzaldehyd erhöhen die VG in den entsprechenden Azomethinen, wie schon F. Sachs und R. Kempf[10]) qualitativ nachgewiesen haben. Der Einfluß der Substituenten I. Ordnung zeigt sich wie folgt (es wurden hier nur die Schiffschen Basen mit p-Toluidin untersucht):

6-Nitropiperonal zeigt fast den gleichen Wert wie o-Nitrobenzaldehyd (XLV und I). Der ankondensierte Oxymethylenring übt demnach keinen besonderen Einfluß aus. Dann folgt der 6-Nitroveratrumaldehyd mit einer deutlichen Bremsung und schließlich der 2-Nitro-o-veratrumaldehyd, dessen Azomethin mit p-Toluidin keine Verfärbung zeigte.

Bei sehr langer, intensiver Belichtung in kristallisierter Form konnte beim o-Nitrobenzyliden-p-toluidin (IV) eine deutliche Wiederaufhellung festgestellt werden. Die tiefgefärbte Zwischenstufe wird demnach langsam in das o-Nitrosobenzoesäure-p-toluidid übergeführt, das farblos ist. Der Verlauf der Photometerkurve entspricht einer von S. S. Bhatnagar, P. L. Kapur und M. S. Hashmi[18]) angegebenen Kurve, welche die Abhängigkeit der Suszeptibilität des o-Nitrobenzaldehyds von der Belichtungszeit wiedergibt.

Die von L. P. Hammett[19]) angegebene Regel, die verschieden substituierte Derivate in ihrer Kinetik erfassen soll, ist hier bei unseren Verbindungen nur bedingt erfüllt, was aus zwei Gründen erklärbar ist:

1. Diese Reaktion findet in fester Form statt, so daß die Gitterkräfte sicher einen Einfluß auf die Kinetik haben. Besonders deutlich wird das an dem Beispiel der beiden Modifikationen des o-Nitrobenzyliden-p-anisidins (XIII).

2. Die Hammettsche Regel vergleicht ja praktisch Aktivierungsenergien, die etwa der Verschiebung unseres Absorptionsmaximums entsprechen. Jedoch wird bei unserer Messung auch die Intensität verfolgt, und diese ist durch die Übergangswahrscheinlichkeit der Elektronen II. Art bedingt, hat also eine polare Ursache. Darüber kann aber die Hammettsche Regel keine Aussage machen. Wie später gezeigt wird, gehorchen die Reduktionspotentiale der o-Nitroazomethine dieser Regel wesentlich besser. Besonders der

[18]) Chem. Zbl. **1940**, I, 3092.
[19]) J. Amer. chem. **59**, 96 (1937); Trans. Faraday Soc. **34**, 156 (1938).

stark herausfallende Wert des β-Naphthylamin-derivates stimmt dort mit der Regel gut überein und läßt somit auf eine starke Beteiligung der Gitterkräfte schließen.

Polarographie der o-Nitrobenzalazomethine

a) o-Nitrobenzaldehyd und Substitutionsprodukte:

Polarographiert man reinen o-Nitrobenzaldehyd und reine o-Nitrosobenzoesäure in Lösungsmittel D (= 50% Dioxan + 50% einer 0,1 n NH_4Cl-Lösung in Wasser), so erhält man die beiden in Fig. 3 wiedergegebenen Kurven.

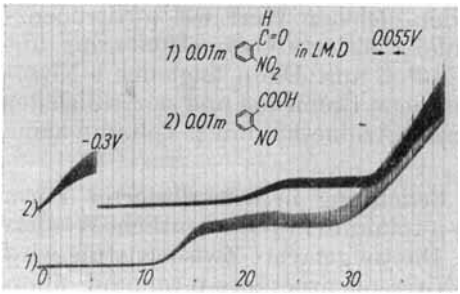


Fig. 3. Polarogramm von o-Nitrobenzaldehyd und o-Nitrosobenzoesäure

Das Reduktionspotential liegt beim o-Nitrobenzaldehyd bei −0,62 Volt und bei der o-Nitrosobenzoesäure bei etwa −1,05 Volt. Die Säure zeigt in ihrer Kurve noch ein starkes Maximum mit einem steilen Abfall bei −0,30 Volt, das einem Sauerstoffmaximum sehr ähnlich ist.

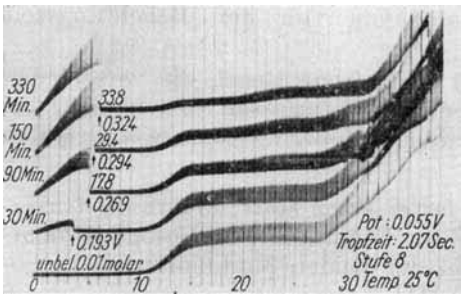
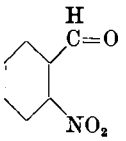
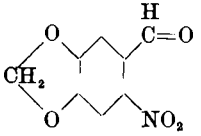
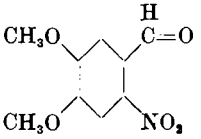
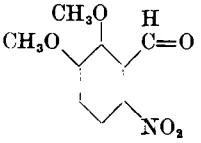
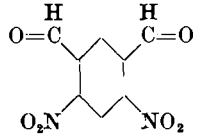


Fig. 4 Polarographische Verfolgung der Belichtung von o-Nitrobenzaldehyd

Belichtet man eine 0,01m Lösung von o-Nitrobenzaldehyd in Lösungsmittel D und polarographiert die Lösung in bestimmten Zeitabständen, so ergeben sich die in Fig. 4 wiedergegebenen Verhältnisse. Am Anfang der Kurve entsteht sehr deutlich das Maximum, das mit steigender Belichtungsdauer linear in seiner Höhe zunimmt. Der Übergang der Kurve des o-Nitrobenzaldehyds in die der o-Nitrosobenzoesäure ist deutlich zu sehen. Die Polarographie ist demnach ein ausgezeichnetes Hilfsmittel, um den zeitlichen Verlauf dieser Photoreaktion zu untersuchen.

Tab. 2 gibt die Potentiale bei Derivaten des o-Nitrobenzaldehyds wieder. Beim Belichten erfolgt auch hier zum Teil (bei B und C in Tab. 2) die Ausbildung eines Maximums, dessen Höhe mit der Belichtungszeit linear anwächst. Der 2,4-Dinitroisophthalaldehyd

Tab. 2

	Substanz	Redukt. Pot. in Volt	VGK der Azomethine mit p-Toluidin
A		—0,620	0,260
B		—0,600	0,269
C		—0,633	0,072
D		—0,616	?
E		—0,43 —0,72	—

zeigt zwei deutliche Stufen bei — 0,43 Volt und bei — 0,72 Volt, von denen die erste beim Belichten langsam verschwindet, ohne daß es zur Ausbildung des Maximums kommt. Das Verbleiben der zweiten Stufe (— 0,72 V) deutet darauf hin, daß erst die eine Nitrogruppe eine Umlagerung mitmacht.

b) Die Reduktionspotentiale der o-Nitrobenzalazomethine:

Im Lösungsmittel D wurde eine Anzahl von o-Nitrobenzalazomethinen polarographiert und so die Reduktionspotentiale bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt und mit den entsprechenden VG-Konstanten verglichen.

Die graphische Darstellung in Fig. 5 zeigt, daß die Reduktionspotentiale und die Bereitschaft zur Lichtumlagerung, die eine

innermolekulare Disproportionierung darstellt, eng miteinander verknüpft sind. Das gilt aber nur für o-Nitrobenzalazomethine, die außer der o-Nitrogruppe keine anderen, stark polaren Gruppen tragen, weil sonst auf der Quecksilberoberfläche sekundäre Effekte auftreten können.

Die beiden Verbindungen XVII und XXX (4'-Oxy-o-nitrobenzyliden-anilin und 4'-Dimethylamino-o-nitrobenzyliden-anilin), die beide keine Veränderung im Licht zeigen, besitzen auch völlig andere Polarogramme. Dieses Verhalten bestärkt uns in der Ansicht, daß hier schon chinoide Strukturen vorliegen. Das Reduktionspotential liegt beim 4'-OH bei — 0,45 Volt (nach einer schwachen Vorstufe) und ist etwa so groß wie das des p-Nitrophenols (— 0,42 V beim gleichen p_H-Wert). Noch tiefer liegt das Potential des p-Dimethylamino-Produktes, das sich zu — 0,33 Volt ergibt. Als Vergleich sei noch der Wert des p-Nitranilins mit — 0,18 Volt angegeben.

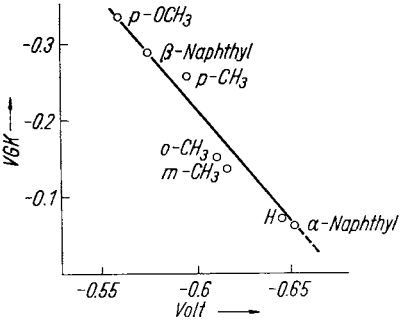
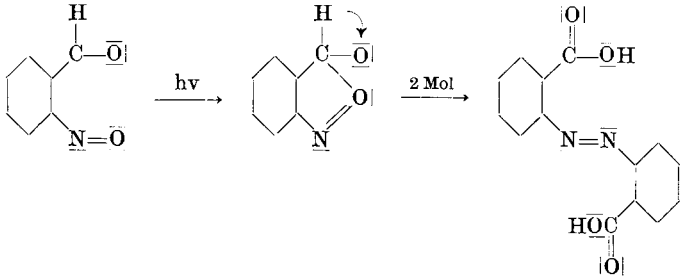


Fig. 5. Vergleich der Reduktionspotentiale mit den VG-Konstanten

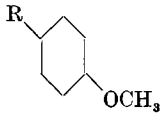
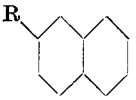
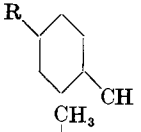
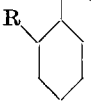
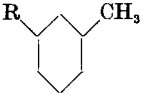
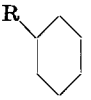
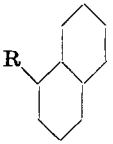
Die Umlagerung des o-Nitrosobenzaldehyds

Die Belichtung von o-Nitrosobenzaldehyd führt in benzolischer Lösung neben der Bildung von sehr viel Harz und undefinierten, stark braun gefärbten Produkten zu etwa 10% zur Azobenzol-o-o'-dicarbonsäure. Ihre Bildung ist nach folgendem Schema möglich:



Dieses Einspringen eines einsamen Elektronenpaares am Sauerstoff der Nitrogruppe in die Elektronenlücke eines Sextetts am polarisierten C-Atom der C=O-Bindung läßt sich auch sinngemäß auf die Umlagerung des o-Nitrobenzaldehyds und der o-Nitroazomethine übertragen und gibt eine Möglichkeit wieder, wie der Sauer-

Tab. 3

Substanz R = —N=CH— O_2N—	Redukt. Pot. in Volt	VG-Konstante
	0,561	0,338
	0,574	0,288
	0,605	0,260
	0,610	0,150
	0,615	0,139
	0,645	0,073
	0,65	0,064

stoff der Nitro- (bzw. Nitroso-)gruppe vom polarisierten C-Atom der ungesättigten Seitenkette übernommen wird. Es wurde hier der Anschaulichkeit wegen die C=O-Bindung als vollständig polarisiert angenommen. In Wirklichkeit liegen sicher Zwischenzustände vor, die durch Mesomerie der polaren und unpolaren Form hervorgerufen werden. Bei den o-Nitroazomethinen würde allerdings das bindende Elektronenpaar zum Sauerstoff vom polarisierten α-Kohlenstoff der Seitenkette geliefert.

Einwirkung von Licht auf Anthranil

Unsere Vermutung, beim Belichten des Anthranils den entsprechenden Azobenzol-o-o'-dialdehyd zu fassen, bestätigte sich nicht. Das Polarogramm des Anthranils weist auch ein sehr hohes Reduktionspotential auf (— 1,62 Volt!). Es erfolgt lediglich beim Belichten in Gegenwart von Sauerstoff eine starke Harzbildung unter Aufnahme von $^1/_2$ Mol O_2, die durch Zusatz von BF_3 oder in Borsäure-ester unterbleibt.

Man kann die Tatsache, daß beim Anthranil die Lichtumlagerung nicht erfolgt, vielleicht so deuten, daß am Kohlenstoffatom des Heteroringes nur noch ein Wasserstoff sitzt und der Stickstoff nur noch den Ringsauerstoff trägt. Die 6 π-Elektronen im heterocyclischen Ring geben eine ziemlich große Stabilität, während bei den o-Nitroazomethinen eine polare Seitenkette angebaut ist und der Sauerstoff am Stickstoff der „Nitrogruppe" auch noch polar ist (vgl. Schema Seite 93 mittlere Formelreihe).

In welcher Richtung die Photooxydation beim Anthranil verläuft, konnte noch nicht aufgeklärt werden.

Beschreibung der Versuche

Die Darstellung der untersuchten o-Nitro-benzyliden-aniline erfolgte allgemein durch Kondensation äquimolarer Mengen o-Nitrobenzaldehyds mit dem entsprechenden Amin in Äthanol. Die Rohprodukte wurden aus Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeuten waren praktisch quantitativ.

Die in der Literatur noch nicht beschriebenen Azomethine, die hier untersucht wurden, sind nachstehend verzeichnet.

VII o-Nitrobenzyliden-vic.-m-xylidin; gelbe Kristalle. Schmp. 57°.

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,2)	Ber.	C 70,75	H 5,55
	Gef.	» 70,47	» 5,67

VIII o-Nitrobenzyliden-mesidin; gelborange Nadeln. Schmp. 69°.

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268,3)	Ber.	C 71,63	H 6,08
	Gef.	» 71,87	» 6,16

XIII o-Nitrobenzyliden-p-anisidin[15]; zwei Modifikationen:

a) gelbe Kristallnadeln. Schmp. 80,5° VGK = 0,338
b) grüne, stumpfe Nadeln. Schmp. 80,3° VGK = 0,078

$C_{14}H_{12}N_2O_3$ (256,3)	Ber.	C 65,64	H 4,72	N 10,94
	Gef. a)	» 65,94	» 4,59	» 10,82
	Gef. b)	» 66,02	» 4,61	» 11,25

Die beiden Modifikationen bilden sich besonders leicht beim Umkristallisieren mit Aktivkohle.

XIV o-Nitrobenzyliden-o-phenetidin; gelbgrüne Kristalle Schmp.63,5°

$C_{15}H_{14}N_2O_3$ (270,3)	Ber. N 10,37	Gef. N 10,55

XV o-Nitrobenzyliden-p-phenetidin; gelbe Kristalle. Schmp.82,2°.

$C_{15}H_{14}N_2O_3$ (270,3)	Ber. N 10,37	Gef. N 10,32

XIX o-Nitrobenzyliden-o-nitroanilin; farbl. Kristalle. Schmp. 180°.

$C_{13}H_9N_3O_4$ (271,2) Ber. N 15,50 Gef. N 15,11

Die Kristalle zerfallen beim Belichten.

XX o-Nitrobenzyliden-m-nitroanilin; lange, farblose Nadeln. Schmp. 131°.

$C_{13}H_9N_3O_4$ (271,2) Ber. N 15,50 Gef. N 15,12

XXI o-Nitrobenzyliden-p-nitroanilin; gelbl. Nadeln. Schmp. 141°.

$C_{13}H_9N_3O_4$ (271,2) Ber. N 15,50 Gef. N 15,31

XXV o-Nitrobenzyliden-2-methyl-5-chloranilin; gelbe Kristalle. Schmp. 85°.

$C_{14}H_{11}N_2O_2Cl$ (274,7) Ber. C 61,17 H 4,03 N 10,22
Gef. » 60,98 » 4,01 » 10,54

XXVI o-Nitrobenzyliden-2,6-dibrom-4-methyl-anilin; gelbgrüne Blättchen. Schmp. 164°.

$C_{14}H_{10}N_2O_2Br_2$ (398,1) Ber. C 42,20 H 2,53
Gef. » 41,62 » 2,61

XXVII o-Nitrobenzyliden-2,5-dichloranilin; gelbe Nadeln. Schmp. 120,5°.

$C_{13}H_8N_2O_2Cl_2$ (295,1) Ber. C 52,81 H 2,73
Gef. » 52,67 » 2,69

XXVIII o-Nitrobenzyliden-2,4-dinitro-3-chloranilin; dunkelgelbe Kristalle, die nur sehr schwer gereinigt werden können. Schmp. etwa 180°.

XXIX o-Nitrobenzyliden-2,4,6-trinitro-3-chloranilin; braungelbe Kristalle. Wie die vorhergehende Verbindung nur sehr schwer zu reinigen. Schmp. etwa 190°.

XXX o-Nitrobenzyliden-p-aminodimethylanilin; rote Kristalle. Schmp. 85°. Keine Verfärbung in fester Form beim Belichten.

$C_{15}H_{15}N_3O_2$ (269,3) Ber. C 66,95 H 5,61 N 15,63
Gef. » 67,05 » 5,57 » 15,33

XXXI o-Nitrobenzyliden-p-aminoazobenzol; orange Nadeln. Schmp. 220° zers. Keine Verfärbung im Licht.

$C_{19}H_{14}N_4O_2$ (330,3) Ber. N 16,79 Gef. N 16,60

XXXVIII o-Nitrobenzyliden-o-aminodiphenylamin; ockerfarbige Nadeln. Schmp. 163°.

$C_{19}H_{15}N_3O_2$ (317,3) Ber. N 13,25 Gef. N 13,18

XLI bis-o-Nitrobenzyliden-2,7-naphthylendiamin; gelbe Kristalle. In den gewöhnlichen Lösungsmitteln unlöslich. Wurde zur Analyse nur mit heißem Alkohol wiederholt gewaschen. Schmp. 182°.

$C_{24}H_{16}N_4O_4$ (424,4) Ber. C 68,08 H 3,80
Gef. » 68,52 » 3,92

XLII bis-o-Nitrobenzyliden-2,6-naphthylendiamin; gelbe Kristalle. Reinigung wie vorhergehende Verbindung. Schmp. 231°.

$C_{24}H_{16}N_4O_4$ (424,4) Ber. C 68,08 H 3,80
Gef. » 68,12 » 3,87

XLIII bis-o-Nitrobenzyliden-1,5-naphthylendiamin; ockerfarbige Kristalle. Reinigung wie vorhergehende Verbindung. Schmp. 264°.

$C_{24}H_{16}N_4O_4$ (424,4) Ber. C 68,08 H 3,80
Gef. » 68,03 » 4,09

---

[23]) J. Tanasescu, Chem. Zbl. **27**, I, 75 (1927); 33, I, 1770 (1933).

XLIV o-Nitrobenzyliden-4-brom-o-toluidin; gelbe Blättchen. Schmp. 105,4°. (weniger empfindlich als das o-Nitrobenzyliden-p-bromanilin).

$C_{14}H_{11}N_2O_2Br$ (319,2) Ber. N 8,79 Gef. N 8,81

XLV o-Nitrobenzyliden-sym-m-xylidin; gelbe Nadeln. Schmp. 115°.

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,3) Ber. N 11,11 Gef. N 11,20

XLVI bis-o-Nitrobenzyliden-1,8-naphthylendiamin; grüngelbe Nadeln. Schmp.184°. Die Verbindung ist weniger lichtempfindlich, als das entsprechende Benzidin-derivat.

$C_{26}H_{18}N_4O_4$ (450,4) Ber. N 12,45 Gef. N 12,52

XLVII bis-o-Nitrobenzyliden-3,6-diamino-acridin; dunkelbraune Kristalle. Schmp. 241°.

$C_{25}H_{17}N_5O_4$ (451,4) Ber. N 15,53 Gef. N 15,44

L 2-Nitro-veratryliden-p-toluidin; farblose Kristalle. Schmp. 130,5°.

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (300,3) Ber. C 63,95 H 5,36
Gef. » 63,50 » 5,44

LI 3-Methoxy-4-oxy-6-nitrobenzyliden-p-toluidin; orange Kristalle. Schmp. 97°.

LII p-Dimethylaminoanil des o-Nitrophenyl-glyoxylsäurenitrils. Aus 3 g p-Nitroso-dimethylanilin und 3,3 g o-Nitro-benzyl-cyanid in Alkohol unter Zugabe einiger Tropfen Natronlauge. Eine Stunde unter Rückfluß erhitzten. Grünglänzende Kristallnadeln aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 179°. Gegen Belichtung stabil.

$C_{16}H_{14}N_4O_2$ (294,3) Ber. N 19,07 Gef. N 19,13

Belichtung von o-Nitroso-benzaldehyd[24]). Belichtet man 0,1 g o-Nitrosobenzaldehyd in 150 ccm Äther unter Kühlung mit einer UV-Tauchlampe, so färbt sich die Lösung stark rotbraun und es kommt, vor allem an der Lampenoberfläche, zur Ausscheidung eines dunklen Harzes. Nach dem Abdampfen des Äthers wird das Harz mit kaltem Benzol behandelt, wobei es zum größten Teil in Lösung geht. Der Rückstand wird wiederholt aus wenig Alkohol umkristallisiert und dann in alkoholischer Lösung an einer mit Stärke gefüllten Säule chromatographiert. Das so gereinigte Produkt bildet gelbe Nadeln (8 mg). Schmp. 235° zers. Das von P. Griess beschriebene o-o'-Dicarboxyazobenzol[25]) erwies sich als identisch mit diesem Stoff.

Belichtung von Anthranil. a) Bei Abwesenheit von Sauerstoff erfolgt praktisch keine Veränderung, wenn man eine Lösung von 1 g Anthranil in 150 ccm Äther 4 Stunden lang belichtet. Der erwartete Azobenzol-o-o'-dialdehyd konnte nicht gefunden werden. b) Beim Durchleiten von Sauerstoff während der Belichtung erfolgt eine Aufnahme von etwa $^1/_2$ Mol O_2. Es fällt sehr schnell ein rotbraun gefärbtes Harz an, das sich in Alkalien und Dimethylformamid löst.

Die umgefällte Verbindung bildet ein ockerfarbiges Pulver das sich über 200° zersetzt.

$C_7H_5NO + O$ (135,0) Ber. C 62,25 H 3,73 N 10,37
Gef. » 61,88 » 3,97 » 10,85

Beim Belichten von Anthranil in Borsäureester bei Gegenwart von Sauerstoff erfolgt keine Reaktion. Ebenso wirkt auch Bortrifluorid in ätherischer Lösung.

Beim Einleiten von BF_3 in eine Lösung von Anthranil in Anisol fallen nach kurzer Zeit, große, farblose Kristalle eines Adduktes aus, die in trockenem Zustand am Licht eine starke Verfärbung nach Braun zeigen. Zum Unterschied ist das aus Anthranil und $HgCl_2$ gebildete Addukt (zers. 172°) gegen Belichtung stabil.

[24]) Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 3321 (1910).
[25]) Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 1869 (1877).

Zur Photochemie ungesättigter Nitroverbindungen (II)

Über die Zusammenhänge zwischen Polarisierbarkeit, Reduktionspotential und photochemischem Verhalten einiger Nitroverbindungen

Von *Walter Ried* und *Manfred Wilk**)

(Mit 3 Figuren im Text)

Lichtwirkungen in der o-Nitrostilben-Reihe

Es wurden von uns eine Anzahl o-Nitrostilbene hergestellt, die am Äthylenkohlenstoff α oder β eine Nitrilgruppe tragen, um zu prüfen, ob auch hier noch die photochemische Primärreaktion, also die Verschiebung des Sauerstoffs der o-Nitrogruppe zum α-Kohlenstoff hin erfolgt, (vgl. Tab. I, A-E). Die Verbindungen sind ausnahmslos gegen Belichtung stabil. Dieser Befund kann so gedeutet werden, daß die Nitrilgruppe in α- oder β-Stellung die Polarisierung der C=C-Bindung verhindert — es sitzen nun an den Enden eines konjugierten Systems zwei negativierende Substituenten — und selbst eine in 4'-Stellung des Ringes 2 stehende Dimethylaminogruppe nicht mehr genügend durchgreifen kann (Verbindung E in Tab. 1).

Fehlt die Nitrilgruppe, so gelten die gleichen Beziehungen wie bei den o-Nitro-azomethinen, d. h. ein Substituent I. Ordnung in 4'-Stellung setzt die Reaktionsgeschwindigkeit hinauf, wie K. Dimroth und M. u. F. Bohlmann[1]) festgestellt haben. Der Übergang des Sauerstoffs vom Stickstoff der Nitrogruppe zum α-Kohlenstoff kann hier genau so gedeutet werden, wie es schon bei den o-Nitroazomethinen beschrieben ist[2]).

Er erfolgt um so leichter, je weiter das π-Elektronenpaar der Äthylenbrücke zum α-Kohlenstoff hin verschoben ist. Die anschließende Cyclodehydrierung ist eine Folgereaktion, die intermolekular geregelt wird und die mit der eigentlichen Photoreaktion nichts mehr zu tun hat.

Aus der Tab. 1 ist ersichtlich, wie die o-Nitrostilbene und ähnlich gebaute Moleküle ihre Farbe verändern, wenn sie an Kieselgel aktiv adsorbiert werden[3]).

---

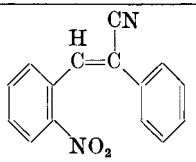
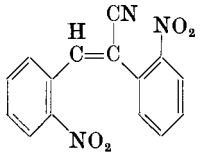
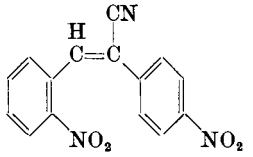
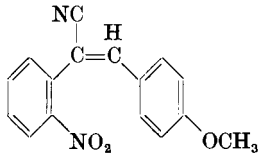
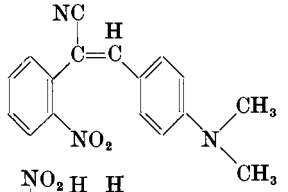
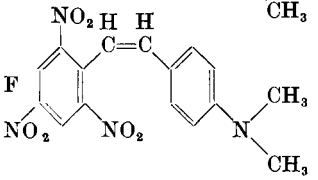
*) M. Wilk, Dissertation, Frankfurt/Main 1954.

[1]) Angew. Chem. A **59**, 176 (1947).

[2]) Liebigs Ann. Chem. **590**, 91 (1954).

[3]) Vgl. E. Weitz, Z. f. Elektrochemie **47**, 65 (1941); E. Weitz Angew. Chem. A **59**, 164 (1947).

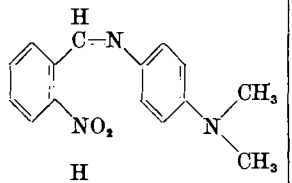
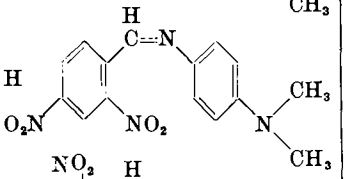
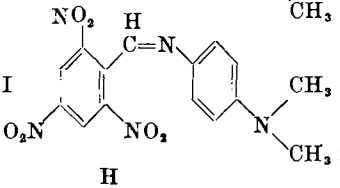
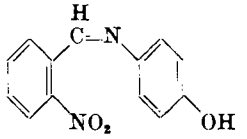
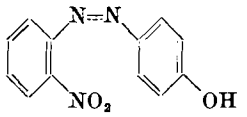
Tab. 1

Verbindung	Farbe in Benzol	Farbe an SiO_2	photochem. Verhalten
A 	farblos	farblos	stabil
B 	farblos	farblos	stabil
C 	farblos	farblos	stabil
D 	schwach gelb	sehr wenig verst. gelb	stabil
E 	(grüne Krist.) orangerot	schwach viol. stärker blau als G u. H	stabil
F 	(grüne Krist.) rot	farblos!	Isatogen

Die Verbindungen A — D sind praktisch farblos und gegen Belichtung stabil. Sie zeigen bei der aktiven Adsorption an Kieselgel keine Farbänderung.

E ist noch photochemisch stabil, wird aber an SiO_2 schon deutlich verändert. Das Produkt F wird an Kieselgel völlig entfärbt. Bei Zusatz von einigen Tropfen Alkohol kehrt die intensive rote Lösungsfarbe wieder. Der Stoff ist demnach bis zur extremen Hetero-

Tab. 1 (Fortsetzung)

Verbindung	Farbe in Benzol	Farbe an SiO_2	photochem. Verhalten
G 	orangerot	bläul. rot	Nitroso-Produkt
H 	(schwarzgrüne Krist.) rot	bläul. rot stärker blau als G	Nitroso-Produkt
I 	(schwarzgrüne Krist.) rot	blau	Nitroso-Produkt
K	gelb	wenig verst. (beide Modifik.)	Nitroso-Produkt
L 	gelb	rot	stabil
M 	orange	rot	?

polarität an Kieselgel polarisierbar und wird somit als Betain farblos.

Bei dem entsprechenden Trinitro-azomethin I geht die Polarisierbarkeit nicht soweit, sondern nur bis zu einem blauen Farbstoff. Das ist sehr merkwürdig, weil man doch annehmen müßte, daß sich die Eigenpolarität der C=N-Bindung additiv an der Gesamtpolarität der Molekel beteiligt und so ein leichteres Erreichen einer

Heteropolarität auftreten müßte. Aber der Vergleich von E und G mit J und F zeigt auch diesen Unterschied, allerdings nicht in so starkem Maße. Die Verbindung K verhält sich analog D.

Das Azomethin L, das gegen Belichtung stabil ist und von dem wir annehmen, daß schon eine Chinonstruktur vorliegt[4]), geht an Kieselgel, genau wie sein Azobenzol-Analoges, in einen roten Farbstoff über.

Diese Polarisationsversuche sollen zeigen, wie stark das photochemische Verhalten dieser Verbindungen mit der Polarisierbarkeit verknüpft ist. In dem später folgenden Abschnitt über die Lichtreaktion an ω-Nitrostyrolen werden noch weitere Beispiele gebracht. Dort wurde auch noch die Polarographie herangezogen, um den elektrischen Feinbau der Moleküle noch eingehender studieren zu können.

Einwirkung von Licht auf o-Nitrophenyl-milchsäure-methylketon und Derivate[5])

Setzt man eine benzolische Lösung von o-Nitrophenyl-milchsäure-methylketon dem Sonnenlicht aus, so scheidet sich nach F. Sachs und S. Hilpert[6]) unter Trübung Wasser ab, und man erhält nach Abdampfen des Lösungsmittels einen Stoff, den die genannten Autoren möglicherweise für o-Nitroso-benzoyl-aceton halten. Dieser Stoff gibt mit gasförmigem Ammoniak schon Indigo, während die Ausgangssubstanz unter diesen Bedingungen noch unverändert bleibt (S. u. H.).

Unsere Bemühungen, das o-Nitroso-benzoyl-aceton zu syntetisieren, verliefen leider erfolglos. Daß aber die Lichtreaktion in anderer Weise verläuft, konnten wir wie folgt zeigen:

Die Umlagerung zum Produkt X, das mit Ammoniak den Indigo liefert, erfolgt nur beim Belichten in kristallisiertem Zustand oder in einem dipolfreien Lösungsmittel. Eine sehr lange belichtete Lösung des Milchsäureketons in Dioxan-Wasser zeigt im Polarogramm keine Veränderungen gegenüber dem Ausgangsprodukt. Auch eine durchbelichtete Probe der festen Substanz zeigt nach Auflösung in Dioxan-Wasser keine Veränderung der Stromspannungskurve. Diese Probe liefert nach dem Abdampfen des Lösungsmittels mit Ammoniak keinen Indigo.

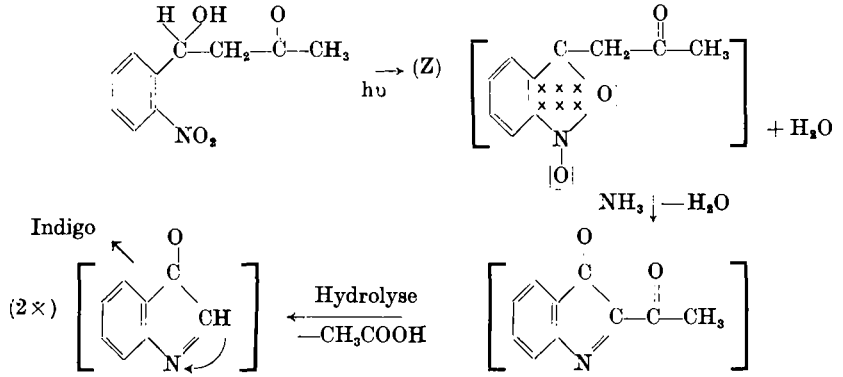
Aus diesen Erscheinungen geht hervor, daß die Bildung des Produktes X an den festen Aggregatzustand oder die Verwendung eines dipolfreien Lösungsmittels gebunden ist. Dieses Verhalten rührt an gewisse Erscheinungen, die wir im phototropen Verhalten der o-Nitro-azomethine festgestellt haben. Einige dieser Verbindungen können auch nur im festen Zustand im Licht verfärbt

[4]) Liebigs Ann. Chem. **590**, 106 (1954).
[5]) Auszugsweise veröffentlicht: Angew. Chem. **66**, 34 (1954).
[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3426 (1904).

werden, ohne daß eine Nitroso-verbindung gefaßt werden kann. Nach der Belichtung kehren sie in ihren ursprünglichen Zustand zurück. Dies gilt aber nur unter der Voraussetzung, daß sie nicht zu lange dem Licht ausgesetzt waren.

Trägt man das o-Nitrophenyl-milchsäure-methylketon auf Papier auf, so lassen sich damit Indigo-Lichtbilder herstellen (vgl. S. 122). Die Bildung des Farbstoffes erfolgt dabei besser, wenn man die Rohprodukte des Milchsäureketons verwendet. Die Anwesenheit von Störstellen begünstigt demnach die Lichtreaktion. Auch die verwendete Papiersorte beeinflußt die Farbstoffbildung, und wir schließen daraus, daß auch eine schwache Polarisation an der Papieroberfläche den Eintritt der Photoreaktion erleichtert. Diese Primärreaktion kann im Kristallgitter nicht zu sehr starken Umgruppierungen führen, da der Platz sicher nur beschränkt ist und eine allzu große Veränderung des Moleküls auch eine ziemlich große Energie verbrauchen würde.

Wir nehmen daher als Arbeitshypothese folgendes an: Bei der Belichtung des Ketons entsteht eine metastabile Form dieser Verbindung, etwa derart, daß der eine Sauerstoff der Nitrogruppe schon teilweise zum Kohlenstoff der früheren Aldehydgruppe hinübergezogen ist und sich unter Wasserabspaltung eine Art N-Oxyd des Anthranil-acetons bildet. Diese Verbindung wäre durch ein Elektronensextett im heterocyclischen Ring zu einem gewissen Grade stabilisiert. Mit Ammoniak bildet dieses hypothetische Zwischenprodukt (Z) schnell Indigo.

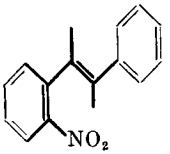


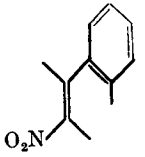
Das 2-Nitro-4-brom-phenylmilchsäure-methylketon liefert erst nach einer Stunde Belichtung in der Sonne mit Ammoniak Bilder aus antikem Purpur. Diese bremsende Wirkung des Broms ist leicht verständlich, da sein positivierender Einfluß in Metastellung zur negativierenden Nitrogruppe deren Polarisation entgegenwirkt.

Einwirkung von Licht auf ω-Nitrostyrole[7])

Schon im Jahre 1884 beobachteten B. Priebs[8]) und später J. Meisenheimer[9]) daß beim ω-Nitrostyrol eine Dimerisation eintritt, wenn man die Kristalle in feuchtem Zustand belichtet. Sie nehmen an, daß sich ein Diphenyl-dinitro-cyclobutan bildet, weil sich erstens die gelbe Farbe beim Belichten aufhellt und zweitens der Zimtgeruch langsam verschwindet, den alle Styrole besitzen, die in ω-Stellung einen stark negativierenden Substituenten tragen. Diese Reaktion wäre demnach ein Analogon zur photochemischen Bildung der Truxillsäuren aus Zimtsäure.

Wir haben diese Photoreaktion wieder aufgegriffen, weil den ω-Nitrostyrolen sehr ähnliche Strukturmerkmale zugrunde liegen wie den o-Nitro-azomethinen und den o-Nitrostilbenen:

a) 

b) 

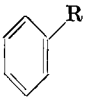
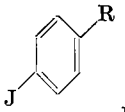
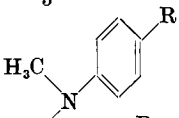
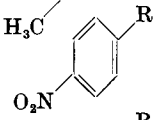
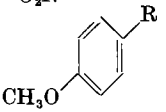
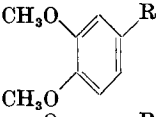
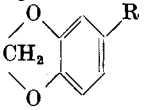
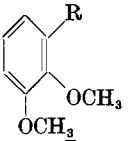
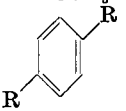
a) Belichtung in benzolischer Lösung

Bestrahlt man eine benzolische Lösung von ω-Nitrostyrol oder eines seiner Derivate (Tab. 2) unter guter Kühlung mit einer UV-Tauchlampe, so entstehen nach wenigen Minuten schon starke Verfärbungen nach Braun und Trübungen unter Ausscheidung schleimiger Niederschläge. Bei Abwesenheit von Sauerstoff unterbleibt die Verfärbung, und die Trübung durch Niederschlag geht etwas zurück. Nach einer Stunde Belichtung scheiden sich aus den Lösungen ockerfarbige, amorphe Pulver aus, deren physikalische und chemische Eigenschaften darauf schließen lassen, daß es sich um höhere Polymere handelt. Diese Annahme wird dadurch erhärtet, daß eine Zugabe von Bortriphenyl als Inhibitor die Ausscheidung des Niederschlages verhindert.

Die Photoreaktion an den ω-Nitrostyrolen verläuft demnach anders, als die von Priebs beobachtete Dimerisation. Auch die Farbaufhellung, welche dieser Autor beim Belichten von ω-Nitrostyrol feststellte, ist nicht charakteristisch für diese Verbindungsgruppe. Besonders die Methoxyl-Substitutionsprodukte (E, F und G in Tab. 2, zeigen beim Belichten in fester Form eine starke Verfärbung nach Braun.

[7]) Auszugsweise veröffentlicht: Angew. Chem. **65**, 398 (1953).
[8]) Liebigs Ann. Chem. **225**, 339 (1884).
[9]) Liebigs Ann. Chem. **355**, 268 (1907).

Tab. 2

	Verbindung (R:CH = $CHNO_2$)	Farbe in Benzol	Farbe an Kieselgel	mg Niederschl. nach 1 h	ε in Volt
A		blaßgelb	gelb	210	—0,61
B		gelb	kräftig gelb	280	—0,56
C		rot (gr. Fluor)	blauviol.	140	—0,71
D		braungelb	keine Änderung	450	—0,45
E		gelb	orange	190	—0,66
F		gelb	orangerot	190	—0,66
G		gelb	orangerot	260	—0,65
H		gelb	keine Änderung	370	—0,65
J		ocker	keine Änderung	390	—
K		gelb	wenig Änderung	305	—0,56
L		blaßgelb	kräftig gelb	200	—0,59

Die Tab. 2 gibt die Eigenschaften der hier untersuchten ω-Nitrostyrole wieder. Die Spalte „Niederschlag nach 1 h" gibt die Menge Polymerisat in mg an, die sich aus 1 g Substanz (gelöst in 100 ccm Benzol) nach einer Stunde Belichtung gebildet hat. Die Ausscheidung läßt sich höchstens auf 10% angeben, da das gebildete Produkt zum Teil sehr fest an der Lampe sitzt und abgekratzt werden muß.

Die Lichtwirkung hängt offenbar stark von der Substitution der ω-Nitrostyrole ab. Die Abscheidung des Polymerisates wird um so stärker, je negativierender der Substituent in p-Stellung ist. (Vgl. D, J und H; in m-Stellung ein positivierender Subst.!) Die positivierend substituierte Verbindung C zeigt die geringste Abscheidung, jedoch eine sehr starke grüne Fluoreszenz.

Die Niederschlagsmenge pro Stunde kann durch die Hammettsche Regel recht gut wiedergegeben werden, wenn man die ungenaue Bestimmung der Niederschlagsmenge berücksichtigt.

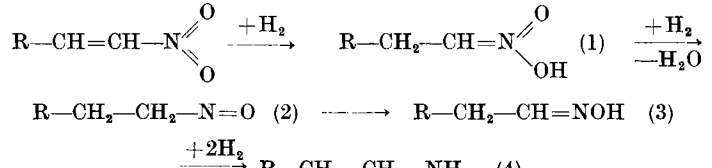
b) Aktive Adsorption an Kieselgel

Aus den oben angeführten Ergebnissen kann geschlossen werden, daß, ähnlich wie bei den o-Nitro-azomethinen, die Lichtreaktion von der Polarität der Moleküle abhängt. Es wurden deshalb die ω-Nitrostyrol-Derivate auf ihr polares Verhalten durch aktive Adsorption an Kieselgel untersucht und die Stärke der Farbänderung qualitativ verglichen. Aus Tab. 2 ist ersichtlich, daß die Änderung der Farbe dieser Verbindungen an Kieselgel um so größer ist, je polarer die Molekel gebaut ist. Die aktive Adsorption ist demnach in dieser Reihe ein einfaches Mittel, um die Neigung zur Polymerisation im Licht zu prüfen.

c) Polarographische Untersuchungen an ω-Nitrostyrolen

Die ω-Nitrogruppe und die jeweiligen Substituenten befinden sich bei diesen Verbindungen innerhalb eines konjugierten Systems, das einen idealen „Leiter" für Elektronen II. Art darstellt. Bei der polarographischen Reduktion der Nitrogruppe wurde der Einfluß der Substituenten auf die Lage des Reduktionspotentials untersucht.

Man gliedert rein formal den Reduktionsvorgang bei den ω-Nitrostyrolen, die bei durchgreifender Reduktion in die physiologisch außerordentlich wirksamen β-Phenyläthylamine übergeführt werden, in folgende Stufen:



Für die Reduktion 1 wäre demnach die Voraussetzung gegeben, daß der Substituent in Konjugation zur Nitrogruppe steht, also eine Abhängigkeit des Reduktionspotentials vom Substituenten zu erwarten ist. Bei Stufe 2 ist die Konjugation unterbrochen und somit auch kaum eine Abhängigkeit des Reduktionspotentials zu erwarten. Die Reduktion 4 erfolgt in der Praxis schwerer (mit Na-Amalgam in Eisessig oder ähnlich), und das zugehörige Reduktionspotential müßte wesentlich höher liegen.

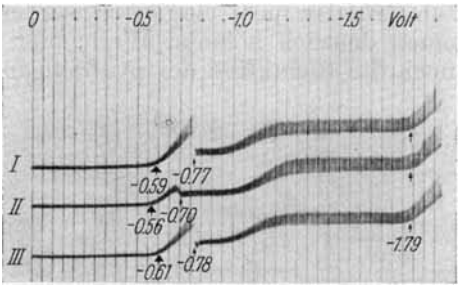


Fig. 1: Polarogramme von ω-Nitrostyrolen $R—CH=CHNO_2$

R: I , II , III

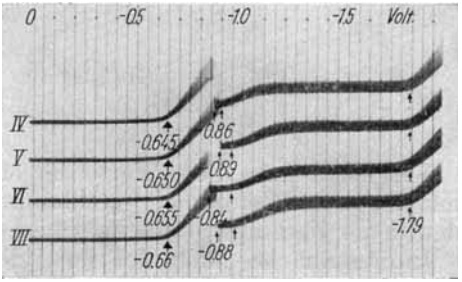
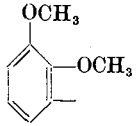
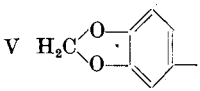
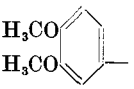
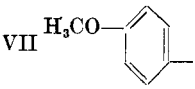


Fig. 2

R: IV  , V 

VI  , VII 

Die Fig. 1—3 zeigen die Ergebnisse der Polarographie. Die Konzentration war 0,05 molar in Lösungsmittel D. Die Reduktionspotentiale, die der Reduktion 1 zugeordnet werden können, steigen in der Reihe der p-substituierten Produkte folgendermaßen an:

$$NO_2 < J < Cl < H < 3{,}4\text{-}O_2CH_2 < OCH_3 < N(CH_3)_2.$$

Sie lassen sich auch verhältnismäßig gut durch die Hammettsche Regel wiedergegeben.

Die nächste deutliche Stufe bei allen Polarogrammen (außer beim p-Jod-derivat, das wegen der geringen Konzentration, mit der es nur in Lösung gebracht werden konnte, ausgelassen werden muß!) nach dem steil abfallenden Maximum liegt bei etwa —0,92 bis —0,95 Volt und ist praktisch konstant. Es wird der Stufe 2 zugeordnet, denn auch seine Stufenhöhe ist die gleiche wie bei Stufe 1 und entspricht der aufgenommenen Menge von 2 Wasserstoffatomen.

Die höher liegenden Potentiale bei etwa —1,8 Volt müßten dann zur Stufe 3 gehören, der Reduktion des Oxims zum Amin. Beim p-Dimethylamino-ω-nitrostyrol (Fig. 3) liegt dieser Wert etwas tiefer (—1,72 Volt). Das p-Jod-derivat kann aus den oben angeführten Gründen nicht verglichen werden. Die p-Nitroverbindung zeigt einen deutlich höheren Wert; hier erfolgt aber auch gleichzeitig noch die Reduktion der p-ständigen Nitrogruppe. Es wird jedoch als einzige Abweichung, in der für diese Verbindungsgruppe charakteristischen Kurvenform, nur ein undeutlicher Potentialsprung bei —1,50 Volt gefunden (Fig. 3), während sonst das polarographisch ermittelte Reduktionspotential, einer am Kern stehenden Nitrogruppe, zwischen —0,2 bis —0,4 Volt liegt. Diese Abweichung läßt sich etwa so erklären, daß die sicher stärker polare Seitenkette besser an die Hg-Oberfläche gelangt und dadurch die ω-Nitrogruppe zuerst reduziert wird.

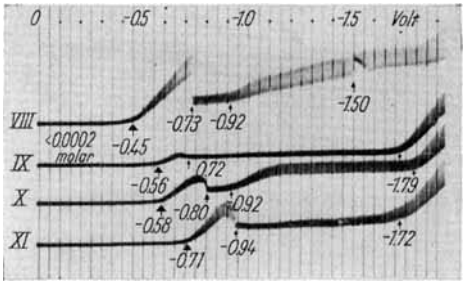


Fig. 3

R: VIII O_2N IX J

X Cl XI $(H_3C)_2N$

Vergleicht man die ε-Werte der ersten polarographischen Stufe mit der in der Zeiteinheit gebildeten Menge Polymerisat, so ist ein deutlicher Zusammenhang zu sehen (vgl. Tab. 2).

Interessant ist auch der fast identische Verlauf der Polarogramme beim ω-Nitrostyrol und beim ω-Nitro-α-vinylthiophen, der den äußerst benzolähnlichen Charakter des Thiophens unterstreicht (Fig. 1).

Zusammenfassend kann zu diesem Kapitel gesagt werden, daß die ω-Nitrostyrole in benzolischer Lösung beim Belichten sich polymerisieren und daß die Polymerisation um so leichter erfolgt, je unpolarer die —CH=CH-Bindung der Seitenkette ist, da in diesem Falle die Anregung zu einer Biradikalstruktur —$\dot{C}$H—CH— nicht noch einen Energieaufwand gegen die polaren Strukturen —$\overset{\ominus}{C}$H—$\overset{\oplus}{C}$H— oder —$\overset{\oplus}{C}$H—$\overset{\ominus}{C}$H— benötigt. Aus den angeregten Strukturen, bei denen die π-Elektronen entkoppelt sind, kann dann die Polymerisation erfolgen.

Die Polarisierbarkeit der ω-Nitrostyrole an Kieselgel hängt von der Eigenpolarität der Moleküle ab und gibt so ein angenähertes

Maß für den polaren Charakter der —CH=CH-Bindung der Seitenkette. Mit Hilfe der Polarographie kann man zeigen, daß die Neigung zur Polymerisation im Licht bei diesem Verbindungstyp etwa umgekehrt proportional den Reduktionspotentialen ist, da diese auch eine Funktion der Gesamtpolarität der ω-Nitrostyrolmoleküle darstellen.

Für die Unterstützung unserer Arbeiten danken wir dem Verband der Chemischen Industrie herzlich.

Beschreibung der Versuche

o-Nitro-α-phenylzimtsäurenitril. 5 g o-Nitrobenzaldehyd und 3,9 g Benzylcyanid in 100 ccm Alkohol mit wenig alkoh. KOH $^1/_2$ Stunde erhitzen. Gelbe Kristalle aus Alkohol. Schmp. 131°.

$C_{15}H_{10}N_2O_2$ (250,3) Ber. N 11,20 Gef. N 11,24

Die Substanz ist gegen Belichtung stabil.

o-Nitro-α-o-nitrophenylzimtsäure-nitril, aus o-Nitrobenzaldehyd und o-Nitrobenzylcyanid wie oben. Seidig glänzende Nadeln. Schmp. 187° aus Alkohol. Gegen Belichtung stabil.

$C_{15}H_9N_3O_4$ (295,3) Ber. N 14,25 Gef. N 14,18

o-Nitro-α-p-nitrophenylzimtsäure-nitril, aus o-Nitrobenzaldehyd und p-Nitrobenzylcyanid, wie oben. Sehr lange Nadeln. Schmp. 180°. Gegen Belichtung stabil.

$C_{15}H_9N_3O_4$ (295,3) Ber. N 14,25 Gef. N 14,28

p-Methoxy-α-o-nitrophenyl-zimtsäurenitril, aus o-Nitrobenzylcyanid und Anisaldehyd, wie oben. Gelborange Kristalle aus Alkohol. Schmp. 146°. Gegen Belichtung stabil.

$C_{16}H_{11}N_2O_3$ (279,3) Ber. N 10,03 Gef. N 9,96

p-Dimethylamino-α-o-nitrophenyl-zimtsäurenitril, aus o-Nitro-benzylcyanid und p-Dimethylamino-benzaldehyd. Rote Kristalle aus Alkohol. Schmp. 209°. Gegen Belichtung stabil.

$C_{17}H_{14}N_3O_2$ (292,3) Ber. N 14,39 Gef. N 14,37

o-Nitro-p'-oxy-azobenzol, aus o-Nitroso-nitrobenzol und p-Amino-phenol durch Kondensation mit Piperidin in Alkohol. Rote Kristalle. Schmp. 162/163°.

Das gleiche von E. Nölting[10]) durch Kupplung von diazotiertem o-Nitranilin mit Phenol dargestellte Produkt, schmilzt bei 155/157° und ist nicht ganz einheitlich.

$C_{12}H_9N_3O_3$ (243,2) Ber. N 17,30 Gef. N 17,23

Versuche mit dem o-Nitrophenyl-milchsäure-methylketon

a) Belichtet man dieses Keton nach F. Sachs u. S. Hilpert[6]) in benzolischer Lösung, so scheidet sich unter Trübung Wasser ab. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird ein Stoff erhalten, der schon mit gasförmigem Ammoniak Indigo bildet, während das Keton unter diesen Bedingungen nicht reagiert.

b) Bei Belichtung des Ketons in einer Lösung von 50% Dioxan + 50% 0,1n NH_4Cl-Lösung in Wasser wurde nach Belichtung von einer Stunde im direkten Sonnenlicht keine Veränderung im Polarogramm der Lösung festgestellt. Die Höhe und Lage der Stufe der Nitrogruppe (— 0,53 Volt) bleibt unverändert.

[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2998 (1887).

c) Das Polarogramm der Verbindung, die beim Belichten des Ketons in Benzol entsteht, zeigt zu dem Grundkörper keine Veränderung, wenn sie in Dioxan-Wasser-Gemisch aufgenommen wird. Beim Abdampfen dieses Lösungsmittels hinterbleibt reines o-Nitrophenyl-milch-säure-methylketon. Mit Ammoniak wird kein Indigo gebildet.

d) Herstellung von Indigolichtbildern. Man tränkt gutes holzfreies Schreibpapier mit einer ätherischen Lösung von o-Nitrophenyl-milchsäure-methylketon und läßt den Äther sehr schnell verdunsten (Föhn). Mit diesem Papier kann man photographische Abzüge herstellen. Belichtungszeit etwa 10—15 Min. im direkten Sonnenlicht. An den belichteten Stellen tritt eine gelbe Verfärbung auf, die im Dunkeln erhalten bleibt. In einer Ammoniakatmosphäre entwickelt sich auf dem Papier schnell ein Indigo-Bild. Der Farbton schwankt von grün über blau nach rötlich, je nach Entwicklungstemperatur und Reinheitsgrad des verwendeten Milchsäureketons. Das überschüssige Keton wird anschließend mit heißem Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, wie Äther oder Alkohol, ausgewaschen.

Das 4-Brom-2-nitrophenyl-milchsäure-methylketon[11]) ergibt unter den gleichen Bedingungen Bilder aus antikem Purpur. Erforderliche Belichtungszeit mindestens eine Stunde direkte Sonne. Ebenso verhält sich o-Nitrophenyl-milchsäure-phenylketon.

Es hat sich im Laufe der Versuche herausgestellt, daß die Belichtungszeit verlängert werden muß, wenn man zu reine Ketone verwendet. Am besten eignen sich die Rohprodukte.

e) Bei der Einwirkung von 1,1-Dichloraceton oder 1,1,1-Trichloraceton auf o-Nitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung entsteht kein Indigo. Mit Brenztraubensäure erfolgt die Indigobildung so schnell, daß die dem Milchsäureketon entsprechende Verbindung nicht gefaßt werden konnte.

f) Versuch zur Darstellung eines Poly-Indigos. Man versetzt eine Lösung von 2,4-Dinitro-isophthalaldehyd in Aceton mit wäßrigem Alkali. Es erfolgt Schwarzbraunfärbung, ohne daß sich ein indigoider Farbstoff abscheidet. Auch das Ausschütteln mit Chloroform verläuft negativ.

ω-Nitrostyrole. p-Jod-ω-nitrostyrol, aus p-Jodbenzaldehyd und Nitromethan. Gelbe Kristalle aus Alkohol. Schmp. 187°.

$C_8H_6NO_2J$ (275,1)	Ber..	C 34,93	H 2,19	N 5,09
	Gef.	» 34,97	» 2,49	» 5,17

ω-Dinitro-p-divinylbenzol, aus Terephthal-aldehyd und Nitromethan. Ockerfarbige Kristalle. Schmp. 200°.

$C_{10}H_8N_2O_4$ (220,2)	Ber. N 12,73	Gef. N 12,40

ω-Nitro-α-vinylfuran, aus Furfurol und Nitromethan. Gelbe Kristalle. Schmp. 78°.

$C_6H_5NO_3$ (139,1)	Ber.	C 51,80	H 3,62	N 10,07
	Gef.	» 52,08	» 3,92	» 9,84

ω-Nitro-α-vinylthiophen, aus Thiophen-α-aldehyd und Nitromethan. Gelbe Kristalle aus Alkohol. Schmp. 83°.

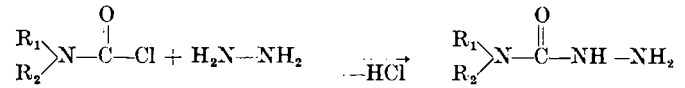
$C_6H_5NO_2S$ (155,2)	Ber.	C 46,44	H 3,25	N 9,03	S 20,66
	Gef.	» 46,66	» 3,71	» 9,12	» 21,11

[11]) F. Sachs u. E. Sichel, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 1868 (1904).

Über substituierte Hydrazo-dicarbonamide, Hydrazo-dithio-carbonamide und deren Umwandlungsprodukte

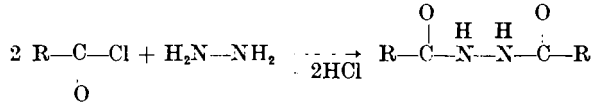
Von *Walter Ried*, *Horst Hillenbrand* und *Georg Oertel**)

Bei Versuchen zur Darstellung neuer, in 4,4-N-Stellung disubstituierter Semicarbazide aus N-disubstituierten Carbaminsäurechloriden und Hydrazinhydrat machten wir die Beobachtung, daß nur aromatisch disubstituierte Carbaminsäurechloride in der gewünschten Weise reagieren.



N-Diphenyl-, N-(Phenyl-β-naphthyl)- und N-(β-Dinaphthyl)-carbaminsäurechlorid bilden in der angegebenen Weise die entsprechenden Hydrazide.

Im Gegensatz dazu führt die Umsetzung aliphatisch-disubstituierter und cyclischen sekundären Basen entstammender Carbaminsäurechloride mit Hydrazinhydrat zum entsprechend substituierten Hydrazo-dicarbonamid.



Es reagieren also 2 Moleküle Carbaminsäurechlorid mit 1 Molekül Hydrazinhydrat, obgleich wir die zur Bildung der Semicarbazide stöchiometrische Menge von 1 Mol Carbaminsäurechlorid und 1 Mol Hydrazinhydrat umsetzen. Das überschüssige Hydrazin läßt sich im Filtrat quantitativ mit Benzaldehyd in Benzal-azin überführen. Wir haben die in Tab. 1 aufgeführten Hydrazo-dicarbonamide neu synthetisiert.

Tab. 1.

Carbaminsäurechlorid	Hydrazo-dicarbonamid	Schmp.
Diäthyl-	1,6-Tetra-äthyl-hydrazo-dicarbonamid	159°
Tetramethylen- (Pyrrolidin)	1,6-Bis-tetramethylen-hydrazo-dicarbonamid	176°
Pentamethylen- (Piperidin)	1,6-Bis-pentamethylen-hydrazo-dicarbonamid	188°
Carbazol-	1,6-Bis-carbazol-hydrazo-dicarbonamid	210°

*) H. Hillenbrand, Teil d. Dissert., Frankfurt/M. 1954: G. Oertel, Teil d. Dissert., Frankfurt/M. 1953.

Im folgenden soll noch auf die Konzentrationsabhängigkeit der Umsetzung der Carbaminsäurechloride mit Hydrazinhydrat eingegangen werden. Die vorher beschriebene Bildung von 4,4-N-Diphenyl-semicarbazid tritt nur ein, wenn das D-Niphenyl-carbaminsäurechlorid in sehr verd. methanolischer Lösung mit Hydrazinhydrat umgesetzt wird; in konz. methanolischer Lösung bildet sich ausschließlich 1,6-Tetraphenyl-hydrazo-dicarbonamid[1]).

(N-Phenyl-N-β-naphthyl)- und (N-β,β-Dinaphthyl)-carbaminsäurechlorid dagegen setzen sich mit Hydrazinhydrat in jedem Falle ausschließlich zu dem entsprechend substituierten 4,4-N-Semicarbazid um. Lösungsmittelabhängig sind auch die Umsetzungen von N-Diäthyl- und N-Pentamethylen-carbaminsäurechlorid mit Hydrazinhydrat. Läßt man die Reaktionspartner ohne Lösungsmittel miteinander reagieren, so bilden sich die entsprechenden Hydrazo-dicarbonamide; in verd. und auch in konz. methylalkoholischer Lösung bilden sich die entsprechenden Carbaminsäuremethylester. Bemerkenswert ist, daß die beiden Carbaminsäurechloride mit Methanol allein nicht reagieren; der Zusatz von Hydrazinhydrat katalysiert die Esterbildung, die dann spontan abläuft. Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu einer Mitteilung von C. D. Hurd und L. U. Spence[2]), die keinerlei Reaktion der Carbaminsäurechloride in methanolischer Lösung mit Hydrazinhydrat beobachtet hatten.

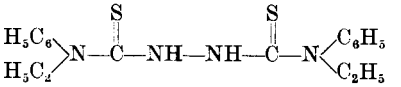
Im Rahmen unserer Arbeiten über 4,4-N-disubstituierte Aldehydazo-semicarbazone[3]) beabsichtigten wir, auch die entsprechenden Thioverbindungen zu synthetisieren. Die dafür als Ausgangsprodukte benötigten 4,4-N-disubstituierten Thiosemicarbazide sollten — in Analogie zu dem von G. Toschi[1]) hergestellten 4,4-N-Diphenyl-semicarbazid — durch Umsetzung der aus sekundären Aminen und Thiophosgen nach O. Billeter[4]) leicht erhältlichen Thiocarbaminsäurechloriden mit Hydrazin hergestellt werden.

Wir übertrugen das Verfahren auch auf sekundäre cyclische Amine wie Äthylenimin, Pyrrolidin und Piperidin und erhielten dabei die entsprechenden bisher noch nicht beschriebenen Thiocarbaminsäurechloride. Ihre weitere Umsetzung mit Hydrazinhydrat in Dioxan oder Tetrahydrofuranlösung führte aber nicht zu den erwarteten Thiosemicarbaziden, sondern zu einer ganzen Anzahl von Reaktionsprodukten, deren Natur von der Menge und der Einwirkungsdauer des Hydrazinhydrates abhängig war. In einer Versuchsreihe unter jeweils veränderten Bedingungen erhielten wir

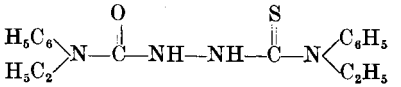
[1]) Gazz. chim. ital. **44**, I, 443; ref. in Beilstein XII, I. Ergänzungswerk, S. 257.
[2]) Amer. chem. Soc. **49**, 270 (1927).
[3]) W. Ried u. H. Hillenbrand, Liebigs Ann. Chem. **581**, 44 (1953).
[4]) Ber. dtsch. Chem. Ges. **20**, 1629 (1887); **21**, 102 (1888); **26**, 1686 (1893).

bei der Umsetzung von N-Phenyl-N-äthyl-thiocarbamidchlorid mit Hydrazinhydrat folgende Reaktionsprodukte:

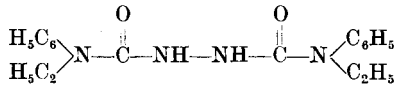
1. Bei kurzer Einwirkungsdauer der Reaktionspartner in der Kälte entstehen farblose Nadeln vom Schmp. 152°, denen auf Grund der Analyse die Formel des 1,6-Diphenyl-1,6-diäthyl-hydrazo-dithio-carbonamids zukommt.



2. Bei längerer Einwirkungsdauer (30 Min.) bilden sich in der Wärme farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 157°, denen auf Grund der Analyse die Formel des Phenyl-äthyl-carbaminyl(1)-4-phenyl-4-äthyl-thiosemicarbazids zukommen dürfte.



3. Nach 3-stündigem Kochen der Reaktionslösung scheiden sich farblose Kristalle ab, die bei 163° schmelzen und keinen Schwefel mehr enthalten. Auf Grund der Analyse dürfte es sich um 1,6-Diphenyl-1,6-diäthyl-hydrazo-dicarbon-amid handeln.



Bei der Einwirkung eines großen Überschusses von Hydrazinhydrat auf N-Phenyl-N-äthyl-thiocarbamidchlorid wurde unter Abscheidung von monoklinem Schwefel in kleinen Mengen auch die Bildung von Hydrazo-dicarbonamid und N-Äthyl-anilin-hydrochlorid sowie die Bildung von Schwefelwasserstoff beobachtet.

Die Isolierung der gewünschten disubstituierten Thiosemicarbazide, deren intermediäre Bildung wir sicher annehmen, ist uns nicht gelungen. Wir konnten nur die symmetrisch tetrasubstituierten Hydrazo-dithiocarbonamide fassen.

Für die Durchführung der Analysen danken wir Frau Heide Spietschka.

Beschreibung der Versuche

1,6-Tetraäthyl-hydrazodicarbonamid

3 g Diäthyl-carbaminsäurechlorid werden in 1,1 g 50-proc. Hydrazinhydrat gelöst und geschüttelt. Die Reaktion tritt unter Erwärmung nach kurzer Zeit ein. Beim Erkalten entsteht ein Kristallbrei, der aus wenig wäßrigem Methanol umkristallisiert wird. Weiße Nadeln vom Schmp. 159°. Ausbeute 1,4 g.

Die Substanz ist wie das unsubstituierte Hydrazodicarbonamid in Wasser leicht löslich. Sie reduziert Fehlingsche Lösung in der Wärme.

$C_{10}H_{22}O_2N_4$ (230,1) Ber. C 52,19 H 9,56 N 24,33
Gef. » 52,38 » 9,17 » 23,95

1,6-Bis-tetramethylen-hydrazodicarbonamid

2,7 g N-Tetramethylen-carbaminsäurechlorid werden mit 1 g 50-proc. Hydrazinhydrat versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt die Reaktion. Das Rohprodukt wird aus wenig wäßrigem Methanol umkristallisiert. Weiße Nadeln, Schmp. 176°. Ausbeute 1 g.

$C_{10}H_{18}O_2N_4$ (226,1) Ber. N 24,76 Gef. N 24,58

1,6-Bis-pentamethylen-hydrazodicarbonamid

5 g N-Pentamethylen-carbaminsäurechlorid und 1,7 g 50-proc. Hydrazinhydrat werden, wie oben beschrieben, umgesetzt. Aus verd. Methanol werden weiße Kristalle vom Schmp. 188° erhalten. Ausbeute 2,5 g.

$C_{12}H_{22}O_2N_4$ (254,1) Ber. N 22,04 Gef. N 22,43

1,6-Bis-carbazol-hydrazodicarbonamid

Umgesetzt werden: 4,6 g N-Carbazol-carbaminsäurechlorid und 1 g 50-proc. Hydrazinhydrat. Aus Methanol kristallisiert das Hydrazodicarbon-amid in weißen Nadeln vom Schmp. 210°. Ausbeute 2 g.

$C_{26}H_{18}O_2N_4$ (418,3) Ber. N 13,39 Gef. N 13,01

1,6-Tetraphenyl-hydrazodicarbonamid

Eine gesättigte Lösung von 10 g N-Diphenyl-carbaminsäurechlorid in Methanol wird zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit 5 g 25-proc. Hydrazinhydrat versetzt. Die Lösung schäumt dabei auf. Beim Erkalten der Lösung kristallisiert das Tetraphenyl-hydrazodicarbonamid in gelblichen Nadeln aus. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol werden farblose Säulen vom Schmp. 219° erhalten. Reduziert Fehlingsche Lösung in der Wärme. Ausbeute 9 g.

$C_{26}H_{22}O_2N_4$ (422,3) Ber. N 13,26 Gef. N 13,18

N-Diäthyl-carbaminsäure-methylester

6,8 g N-Diäthyl-carbaminsäurechlorid werden in 50 ccm Methanol gelöst und mit 10 ccm 25-proc. Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad schwach erwärmt. Nach kurzer Zeit reagiert die Lösung und gerät dabei ins Sieden. Das Methanol wird nach Beendigung der Reaktion abdestilliert. Zurück bleibt eine angenehm riechende Flüssigkeit, die zur Reinigung mehrmals i. V. destilliert wird. Dabei findet teilweise Zersetzung statt. Die übergegangene Flüssigkeit trennt sich nach einigem Stehen in zwei Phasen. Die leichtere Flüssigkeit wird abgetrennt und durch Vakuumdestillation nochmals gereinigt. Gelblich gefärbtes Öl von angenehmem Geruch. Sdp. 34—36°/30. Ausbeute 2 g.

$C_6H_{13}O_2N$ (131,1) Ber. C 54,96 H 9,91
Gef. » 54,61 » 9,54

N-Pentamethylen-carbaminsäure-methylester

5 g N-Pentamethylen-carbaminsäurechlorid werden in 50 ccm Methanol gelöst und wie oben beschrieben mit Hydrazinhydrat versetzt, nach dessen Zugabe eine deutliche Reaktion eintritt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird eine gelbliche Flüssigkeit von eukalyptusähnlichem Geruch erhalten. Sdp. 100°/30. Ausbeute 1,8 g.

$C_7H_{13}O_2$ (143,1) Ber. C 58,74 H 9,09 N 9,78
Gef. » 58,57 » 9,26 » 9,41

N-Äthylen-thio-carbaminsäurechlorid

Zu einer Lösung von 11,4 g (7,6 ccm) Thiophosgen in 150 ccm abs. Äther läßt man unter starkem Rühren und Kühlung eine Lösung von 4,3 g (5,0 ccm) Äthylen-imin und 5,9 g (7,5 ccm) Trimethyl-amin in 200 ccm abs. Äther zutropfen. Nachdem alles zugesetzt ist, rührt man eine weitere Stunde und filtriert vom ausgeschiedenen Trimethyl-amin-HCl ab. Das Lösungsmittel wird vorsichtig abgedampft und das zurückbleibende Öl zur Kristallisation in eine Kältemischung gestellt. Man preßt den Kristallbrei auf Ton ab und kristallisiert ihn aus Äther um. Farblose Nadeln. Schmp. 125—126°. Ausbeute 4,1 g.

C_3H_4NSCl (121,6) Ber. N 11,54 Gef. N 11,60

N-Tetramethylen-thio-carbaminsäurechlorid

Die Lösung von 14,2 g (15,8 ccm) Pyrrolidin in 100 ccm abs. Äther wird unter stetem Rühren in eine Lösung von 11,4 g (7,6 ccm) Thiophosgen in 100 ccm abs. Äther eingetropft. Ausgeschiedenes Pyrrolidin-HCl wird nach 30 Min. weiteren Rührens abfiltriert. Man destilliert das Lösungsmittel ab und läßt erkalten. Durch Umlösen aus Äther erhält man farblose bis schwach gelbe Prismen vom Schmp. 96°. Ausbeute 11 g.

C_5H_8NSCl (149,6) Ber. N 9,36 Gef. N 9,26

N-Pentamethylen-thio-carbaminsäurechlorid

Die Lösung von 17 g (19,2 ccm) Piperidin in 150 ccm abs. Äther wird langsam zu 11,4 g (7,6 ccm) Thiophosgen in 200 ccm abs. Äther unter starkem Rühren zugetropft. Es werden noch 30 Min. gerührt und dann vom Piperidin-HCl abfiltriert, das gründlich mit Äther ausgewaschen wird. Die Lösung engt man ein, bis sich in der Kälte Kristalle abscheiden. Nach dem Umlösen aus Äther erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 233°, die sich aber an der Luft verfärben. Ausbeute 11,3 g.

$C_6H_{10}NSCl$ (163,6) Ber. N 8,56 Gef. N 8,34

1,6-Diphenyl-1,6-dimethyl-hydrazo-dithio-carbonamid

18,5 g N-Phenyl-N-methyl-thio-carbaminsäurechlorid werden in 100 ccm Dioxan gelöst und mit 20 g Hydrazinhydrat versetzt. Nach 2stündigem Kochen am Rückfluß läßt man das Gemisch erkalten, trennt die untere Schicht ab und läßt die obere über Nacht stehen. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, die Mutterlauge eingeengt und mit Aceton versetzt. Aus Äthanol werden farblose Kristalle vom Schmp. 157° erhalten. Ausbeute 3,7 g.

$C_{16}H_{18}N_4S_2$ (330,3) Ber. N 16,96 Gef. N 17,12

1,6-Diphenyl-1,6-diäthyl-hydrazo-dithio-carbonamid

9,9 g N-Phenyl-N-äthyl-thio-carbaminsäurechlorid werden in 40 ccm Tetrahydrofuran gelöst und in der Kälte mit 10 g Hydrazinhydrat versetzt. Das ausgefallene Hydrazin-hydrochlorid wird abgetrennt und die Lösung 48 Stunden in eine Kältemischung gestellt. Die abgeschiedenen Kristalle saugt man ab und kristallisiert fraktioniert aus Tetrahydrofuran um. Zuerst scheiden sich Blättchen von N-Phenyl-N-äthyl-carbaminyl(1)-(4,4-phenyl-äthyl)-thio-semicarbazid aus, die man abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert 1,6-N-Phenyl-1,6-diäthyl-hydrazo-dithio-carbonamid in geringer Ausbeute als Nadeln aus. Farblose Nadeln vom Schmp. 152°. Ausbeute 0,2 g.

$C_{18}H_{22}N_4S_2$ (358,3) Ber. N 15,62 Gef. N 15,78

N-Phenyl-N-äthyl-carbaminyl(1)-(4-phenyl-4-äthyl)-thio-semicarbazid

4 g Phenyl-äthyl-thio-carbaminsäurechlorid werden in 40 ccm Dioxan gelöst und mit 2 g Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht das Gemisch 30 Min. am Rückfluß, läßt es erkalten und trennt die untere ölige Schicht ab, die bald erstarrt. Bei Zugabe von Äther zur eingeengten Lösung fallen langsam gelbliche Nadeln aus, die man absaugt und mit Äther wäscht. Beim Umkristallisieren aus viel Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 157°. Ausbeute 0,6 g.

$C_{18}H_{22}ON_4S$ (342,3) Ber. N 16,36 Gef. N 16,62

1,6-Diphenyl-1,6-diäthyl-hydrazodicarbonamid

9,9 g Phenyl-äthyl-thio-carbaminsäurechlorid werden in 50 ccm Dioxan gelöst und mit 10 g Hydrazinhydrat 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Man läßt erkalten, trennt die untere Schicht ab und engt die obere ein. Nach 48 Stunden filtriert man ab und extrahiert mit Äthanol, wobei Schwefel zurückbleibt. Umkristallisiert wird aus Äthanol. Schmp. 164°. Ausbeute 1,1 g. Farblose Kristalle.

$C_{18}H_{22}O_2N_4$ (326,2) Ber. N 17,18 Gef. N 17,42

1,6-Bis-tetramethylen-hydrazo-dithio-carbonamid

1,2 g Tetramethylen-thio-carbaminsäurechlorid werden in 30 ccm Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,8 ccm Hydrazinhydrat versetzt. Es tritt sofort eine merkliche Reaktion unter stärkerer Erwärmung ein, nach deren Beendigung man 10 Min. am Rückfluß kocht. Schon in der Wärme bilden sich gelbliche, verfilzte Nadeln, die sofort abgesaugt werden. Zur Entfernung von Hydrazin-HCl wäscht man mit Wasser und eiskaltem Methanol. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 180°. Ausbeute 0,4 g.

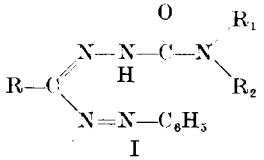
$C_{10}H_{18}N_4S_2$ (258,3) Ber. N 21,69 Gef. N 21,75

Über Formazyl-Verbindungen VI

Reduktions- und Oxydations-Versuche mit 4,4-N-diarylierten Aldehyd-azo-semicarbazonen

Von *Walter Ried* und *Horst Hillenbrand**)

In einer früheren Mitteilung[1]) zeigten wir, daß die bei der Kupplung von 4,4-N-diarylierten Aldehyd-semicarbazonen mit Diazoniumsalzen entstandenen diarylierten Aldehyd-azo-semicarbazone (I) in vielen Reaktionen mit den ähnlich gebauten Formazanen übereinstimmen.



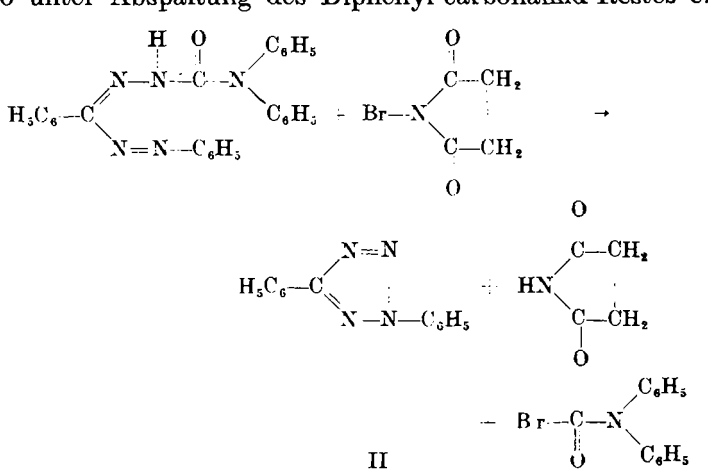
I

R: aromatischer Rest. R_1 u. R_2: Phenyl oder β-Naphthyl.

*) Teil d. Dissert. H. Hillenbrand, Frankfurt/M. 1954.

[1]) Liebigs Ann. Chem. **581**, 44 (1953).

Ungeklärt war lediglich ihr Verhalten gegenüber Oxydations- und Reduktionsmitteln. Wir haben diese Fragen am Benzaldehyd-(4,4-N-diphenyl)-azophenyl-semicarbazon als Modellsubstanz untersucht. Wir erwarteten, daß in Analogie zu den Formazanen, die sich bekanntlich bei der Oxydation im sauren Medium in wasserlösliche farblose Tetrazoliumsalze umwandeln, bei den Azosemicarbazonen ebenfalls salzartige, wasserlösliche Verbindungen entstehen würden. Mit den in der Formazanchemie üblichen Oxydationsmitteln wie Isoamylnitrit/HCl, Bleitetraacetat, gelbem Quecksilberoxyd konnten wir keine definierten Oxydationsprodukte isolieren. Lediglich einmal erhielten wir bei der Oxydation mit Isoamylnitrit/Eisessig eine sehr kleine Menge einer gelb-weißen Substanz; aber schon die wenigen ausgeführten Versuche zeigten, daß das Oxydationsprodukt keinen Salzcharakter besaß, sondern eine neutrale Verbindung darstellen mußte. Erst als wir das kürzlich von R. Kuhn und W. Münzing[2]) zur Herstellung von Tetrazoliumsalzen empfohlene N-Brom-succinimid heranzogen, gelang es uns, beim Arbeiten in Methanol ein definiertes, stabiles, kristallisiertes Reaktionsprodukt zu fassen. Die nähere Untersuchung des Stoffes ergab, daß es sich um das neutrale 2,5-Diphenyl-tetrazol (II) handelt. Die Oxydation muß also unter Abspaltung des Diphenyl-carbonamid-Restes erfolgen:



II

Das erhaltene 2,5-Diphenyl-tetrazol stimmt im Schmelzpunkt und seinem sonstigen Verhalten sowie in der Analyse mit dem in der Literatur beschriebenen Stoff überein. Einen weiteren Beweis für den angegebenen Reaktionsverlauf sehen wir darin, daß auch das Benz-aldehyd-(4-phenyl-4-β-naphthyl)-azophenyl-semicarbazon beim Behandeln mit N-Brom-succinimid 2,5-Diphenyl-tetrazol

[2]) Chem. Ber. **86**, 858 (1953).

liefert. Die Ausbeute an Oxydationsprodukt liegt bei etwa 10% d. Th., ein großer Teil der Substanz verharzt.

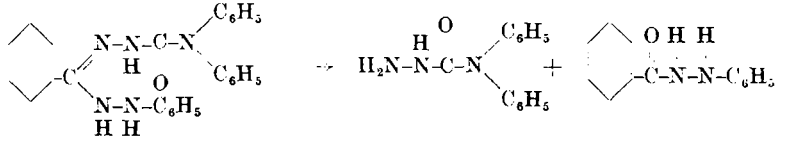
Im Falle des Furfurol-(4,4-diphenyl)-azophenyl-semicarbazons konnten wir bei der Oxydation eine kleine Menge weißer Kristalle vom Schmp. 107° erhalten, die wahrscheinlich 2-Phenyl-5-furfuryltetrazol darstellen. Die Substanzmenge reichte für eine genaue Analyse leider nicht aus.

Wir haben außer den früher veröffentlichten Azosemicarbazonen weitere neue Farbstoffe synthetisiert, die in Tab. 1 zusammengestellt sind.

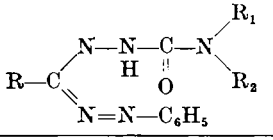
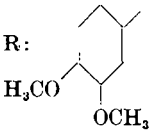
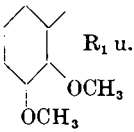
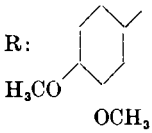
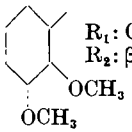
Unsere Versuche, vorstehende Azosemicarbazone in definierte, substituierte Tetrazole umzuwandeln, führten bisher wegen der eintretenden Verharzung der Oxydationsprodukte zu keinem befriedigenden Erfolg.

Wir hatten früher gefunden, daß bei der katalytischen Hydrierung der Azosemicarbazone mit Raney-Nickel 2 Mol, mit Palladium-Tierkohle 1 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. In beiden Fällen tritt Entfärbung der Lösung ein, die jedoch bei Luftzutritt sofort wieder infolge Rückoxydation zum Azosemicarbazon in Rot umschlägt. Es gelang uns trotz vielfacher Bemühungen nicht, luftunempfindliche Hydrierungsprodukte zu isolieren. Wir haben deshalb beim Phenyl-azo-benzaldehyd-(diphenyl)-semicarbazon die Hydrierung der Azodoppelbindung mit Zinnchlorür durchgeführt und sind dabei zu Ergebnissen gelangt, die im wesentlichen unsere früher ausgesprochenen Vermutungen bestätigen. Wir versetzten dabei die Lösung des Farbstoffs in Eisessig mit der aequivalenten Menge $SnCl_2$, gelöst in halbkonz. Salzsäure, wobei fast genau 1 Mol $SnCl_2$ (was der Hydrazidinstufe entspricht) bis zur Entfärbung der Lösung verbraucht wurde. Durch Anwesenheit der überschüssigen Salzsäure wurde die Hydrazidinstufe als Dihydrochlorid stabilisiert. Das isolierte farblose Salz löste sich in heißem Wasser; bei Zugabe einer geringen Menge Alkali, die zur Überführung in das freie Hydrazidin ausreichte, trat sofort Oxydation zum rotgefärbten Semicarbazon ein, welches isoliert wurde.

In methanolischer Lösung wurde dasselbe Azosemicarbazon bei Zugabe von überschüssigem $SnCl_2/HCl$ an der C=N-Doppelbindung gespalten. Wir isolierten als Spaltstück 4,4-Diphenyl-semicarbazid und vermuten, daß ebenfalls zunächst die Hydrazidinstufe gebildet wird und daß dann Hydrazonspaltung im Sinne folgender Gleichung eintritt:



Tab. 1.

Nr.		Aussehen	Schmp.
1	R:  R_1 u. R_2: C_6H_5	rote Nadeln	118—120°
2	R:  R_1 u. R_2: C_6H_5	hellrotes Kristallpulver	178°
3	R:  R_1: C_6H_5, R_2: β-Naphthyl	tiefrote Kristalle	163—164°
4	 R_1: C_6H_5, R_2: β-Naphthyl	rote Blättchen	162°
5	R: R_1 u. R_2: C_6H_5	dunkelrote Nadeln	176°
6	R: R_1: C_6H_5, R_2: β-Naphthyl	schwarzrote Nadeln	158°
7	R: R_1: C_6H_5, R_2: β-Naphthyl	rote Spieße	166—167°
8	R: R_1: C_6H_5, R_2: β-Naphthyl	dunkelrote Warzen	168—169°
9	R: R_1 u. R_2: β-Naphthyl	dunkelrotes Kristallpulver	179—180°

In Wirklichkeit werden Reduktion und Spaltung wahrscheinlich nebeneinander ablaufen, so daß man nicht mit einheitlichen Produkten rechnen kann. Dies dürfte vermutlich auch der Grund für die ungenauen Analysenwerte des Hydrierungsproduktes sein, das wir wegen seiner Empfindlichkeit nicht weiter reinigen konnten.

Beschreibung der Versuche

Veratrumaldehyd-(4,4-diphenyl)-semicarbazon

Die heißen Lösungen von 6,5 g 4,4-Diphenyl-semicarbazid in 100 ccm Methanol und von 5 g Veratrumaldehyd in 40 ccm Methylalkohol werden vereinigt und auf dem Wasserbad erhitzt. Beinahe augenblicklich beginnt die Abscheidung des Semicarbazons, die nach kurzer Zeit die Flüssigkeit erstarren läßt. Nach dem Absaugen und Trocknen wird aus Methanol umkristallisiert. Weiße Kristalle. Schmp. 187°. Ausbeute 6 g.

$C_{22}H_{21}O_3N_3$ (375,2) Ber. N 11,19 Gef. N 10,98

Phenyl-azo-veratrumaldehyd-4,4-diphenyl-semicarbazon (Nr. 1 der Tab. 1 auf S. 131)

In eine auf etwa —12° abgekühlte Lösung von 6 g des Semicarbazons in 500 ccm 5-proc. methylalkoh. Kalilauge läßt man unter dauerndem Rühren 1,5 g diazotiertes Anilin eintropfen. Man hält die rote Lösung noch etwa 15 Stunden unter 0°, verdünnt dann mit 750 ccm Wasser und saugt das abgeschiedene, rote, amorphe Azo-semicarbazon ab. Nach dem Trocknen auf Ton wird es aus Methanol in breiten, roten Kristallnadeln vom Schmp. 118°—120° erhalten. Ausbeute 2 g.

$C_{28}H_{23}O_3N_5$ (479,3) Ber. C 70,14 H 5,21 N 14,61
Gef. » 70,02 » 5,61 » 14,88

o-Veratrumaldehyd-(4,4-diphenyl)-semicarbazon

Aus 3,25 g 4,4-Diphenyl-semicarbazid in 50 ccm Methanol und 2,5 g o-Veratrumaldehyd in 20 ccm Methanol. Weiße Kristalle. Schmp. 195—196°. Ausbeute 3,8 g.

$C_{22}H_{21}O_3N_3$ (375,2) Ber. N 11,19 Gef. N 11,05

Verbindung Nr. 2 der Tab. 1

Aus 3,8 g o-Veratrumaldehyd-(4,4-diphenyl)-semicarbazon, gelöst in 400 ccm 5-proc. methylalkoh. Kalilauge, und der berechneten Menge diazotiertem Anilin erhält man bei —12° ein hellrot leuchtendes, kristallines Pulver. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol liegt der Schmp. bei 178°. Ausbeute 1 g.

$C_{28}H_{23}O_3N_5$ (479,3) Ber. C 70,14 H 5,21 N 14,61
Gef. » 70,50 » 5,43 » 14,41

Pyridin-4-aldehyd-(4,4-diphenyl)-semicarbazon

Aus 4,6 g 4,4-Diphenyl-semicarbazid und 2,14 g Pyridin-4-aldehyd scheiden sich aus der alkoholischen Lösung weiße, zu Büscheln vereinigte Nädelchen vom Schmp. 184—185° ab. Ausbeute 2,1 g.

$C_{19}H_{16}ON_4$ (316,2) Ber. N 17,72 Gef. N 18,04

Verbindung Nr. 5

Aus der Lösung von 2,1 g des Semicarbazons in 200 ccm 10-proc. methylalkoh. Kalilauge scheidet sich nach Zugabe von 0,6 g diazotiertem Anilin bei —10° beim Verdünnen mit Wasser der Farbstoff ab. Aus Methanol kristallisiert er in dunkelroten Kristallen vom Schmp. 176°. Ausbeute 600 mg.

$C_{25}H_{20}ON_6$ (420,3)	Ber.	C 71,43	H 4,75	N 19,99
	Gef.	» 71,41	» 4,61	» 20,11

Veratrumaldehyd-(4-phenyl-4-β-naphthyl)-semicarbazon

Durch Vereinigen der Lösungen von 5,54 g 4-Phenyl-4 β naphthyl-semicarbazid in 70 ccm Methanol und 3,3 g Veratrumaldehyd in 20 ccm heißem Methanol; weiße Nädelchen, die aus Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 178—179°. Ausbeute 5,7 g.

$C_{26}H_{23}O_3N_3$ (425,3) Ber. N 9,86 Gef. N 9,65

Verbindung Nr. 3

Beim Versetzen von 4,25 g Veratrumaldehyd-(4-phenyl-4-β-naphthyl)-semicarbazon, gelöst in einer Mischung aus 500 ccm 2-proc. methyl-alkohol. Kalilauge und 50 ccm Dioxan, und 0,94 g diazotiertem Anilin bei —10°. Das Azo-semicarbazon wird durch Wasserzusatz ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert. Kleine, tiefrot gefärbte Kristalle. Schmp. 163—164°. Ausbeute 0,1 g.

$C_{32}H_{27}O_3N_5$ (529,4)	Ber.	C 72,59	H 5,10	N 13,22
	Gef.	» 72,32	» 5,13	» 13,54

o-*Veratrumaldehyd-phenyl-β-naphthyl-semicarbazon*

Durch Vermischen der heißen Lösungen von 5,54 g 4-Phenyl-4-β-naphthyl-semicarbazid in 60 ccm Methanol und 3,3 g o-Veratrumaldehyd in 20 ccm Methanol. Weiße Nädelchen, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 191°. Ausbeute 6 g.

$C_{26}H_{23}O_3N_3$ (425,3) Ber. N 9,86 Gef. N 10,05

Verbindung Nr. 4

Aus 2,15 g Semicarbazon (gelöst in einer Mischung aus 250 ccm 4-proc. methylalkohol. Kali und 40 ccm Pyridin) und 0,45 g diazotiertem Anilin in der Kälte. Rote Kristalle. Umkristallisiert wird aus Methanol. Schmp. 162°. Ausbeute 250 mg.

$C_{32}H_{27}O_3N_5$ (529,4)	Ber.	C 72,59	H 5,10	N 13,22
	Gef.	» 72,35	» 5,17	» 13,37

Furfurol-(4-phenyl-4-β-naphthyl)-semicarbazon

Aus 2,6 g 4-Phenyl-4-β-naphthyl-semicarbazid, gelöst in 100 ccm Methanol und 0,96 g frisch dest. Furfurol in 15 ccm Methanol beim Erwärmen auf dem Wasserbad. Trotz wiederholter Versuche scheiterte die Reindarstellung der Substanz. Schmp. des Rohprodukts 108°. Ausbeute 1,4 g.

Verbindung Nr. 6

Aus 1,4 g Semicarbazon in 150 ccm 5-proc. methylalkohol. Kalilauge und 0,4 g diazotiertem Anilin. Das Azo-semicarbazon wird aus Methanol umkristallisiert. Kleine, fast schwarze Kristalle, die sich mit roter Farbe in Alkohol lösen. Schmp. 158°. Ausbeute 0,7 g.

$C_{28}H_{21}O_2N_5$ (459,3)	Ber.	C 73,21	H 4,57	N 15,24
	Gef.	» 73,20	» 4,85	» 14,90

Pyridin-3-aldehyd-(4-phenyl-4-β-naphthyl)-semicarbazon

Aus 5,54 g 4-Phenyl-4-β-naphthyl-semicarbazid in 75 ccm heißem Methanol und 2,14 g Pyridin-3-aldehyd in wenig Methanol. Weiße Kristalle aus Alkohol. Schmp. 142—143°. Ausbeute 6 g.

$C_{23}H_{18}ON_4$ (366,3) Ber. N 15,29 Gef. N 15,67

Verbindung Nr. 7

Aus 6 g Semicarbazon, gelöst in 160 ccm 5-proc. methylalkohol. Kalilauge und 1,6 g diazotiertem Anilin bei —10°. Das Kupplungsprodukt wird wiederholt aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 166—167°. Ausbeute 2,5 g. Kleine, intensiv rotgefärbte Kristalle.

$C_{29}H_{22}ON_6$ (470,4) Ber. C 74,04 H 4,67 N 17,87
Gef. » 73,95 » 4,84 » 18,14

Pyridin-4-aldehyd-(4-phenyl-4-β-naphthyl)-semicarbazon

Aus 5,54 g 4-Phenyl-4-β-naphthyl-semicarbazid in 60 ccm heißem Methanol und 2,14 g Pyridin-4-aldehyd in 10 ccm Methanol. Weiße Kristalle aus Methanol. Schmp. 176—177°. Ausbeute 2,4 g.

$C_{23}H_{18}ON_4$ (366,3) Ber. N 15,29 Gef. N 15,59

Verbindung Nr. 8

Aus 2,4 g Semicarbazon gelöst in 300 ccm 5-proc. methylalkohol. Kalilauge und 0,7 g diazotiertem Anilin bei —12°. Nach einiger Zeit fällt man durch Zusatz von 700 ccm Wasser aus und kristallisiert nach dem Trocknen auf Ton mehrfach aus Methanol um. Dunkelrote Kristallwarzen. Schmp. 168—169°. Ausbeute 50 mg.

$C_{29}H_{22}ON_6$ (470,4) Ber. C 74,04 H 4,67 N 17,87
Gef. » 73,95 » 4,43 » 17,61

Furfurol-(4,4-β,β-dinaphthyl)-semicarbazon

Aus 1,65 g Dinaphthyl-semicarbazid in 100 ccm siedendem Methanol und 500 mg frisch dest. Furfurol. Weiße, kristalline Blättchen; aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 178°. Ausbeute 1,2 g.

$C_{26}H_{19}O_2N_3$ (405,3) Ber. N 10,37 Gef. N 10,52

Verbindung Nr. 9

Aus 820 mg Semicarbazon, gelöst in 215 ccm 10-proc. methylalkohol. Kalilauge, und 0,5 g diazotiertem Anilin. Es wird mit Eiswasser ausgefällt, das Rohprodukt wird mit Benzol extrahiert. Beim Einengen der Lösung fällt ein amorphes Pulver an, das aus Methanol in dunkelgefärbten Kristallen vom Schmp. 179—180° erhalten wird. Die Ausbeute ist sehr schlecht.

$C_{32}H_{23}O_2N_5$ (509,4) Ber. N 13,74 Gef. N 13,31

Reduktionsversuche

Reduktion von Phenyl-azo-benzaldehyd-diphenyl-semicarbazon

1,68 g der Substanz werden in 150 ccm heißem Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 760 mg $SnCl_2$ in 20 ccm halbkonz. HCl versetzt. Die tiefdunkelrote Lösung entfärbt sich augenblicklich. Nach Zusatz von 100 ccm Wasser wird durch Einleiten von H_2S das Zinn ausgefällt. Die filtrierte farblose Lösung wird i. V. stark eingeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl erstarrt nach kurzer Zeit. Nach dem Umlösen aus verd. HCl schmilzt das weiße Pulver bei 162°. Die Analyse dieses

Körpers zeigt erhebliche Abweichungen von den für das entsprechende Hydrazinhydrochlorid berechneten Werten. Trotzdem sprechen folgende Argumente für dessen Vorliegen:

1. die große Unbeständigkeit der Substanz gegenüber Alkali,
2. die Oxydation durch Kupfer(II)salze zum Azo-semicarbazon und
3. die Menge des zur Reduktion verbrauchten Zinn(II)chlorids.

Der Grund für die schlecht stimmenden Analysenwerte liegt vermutlich an der großen Unbeständigkeit der Substanz.

$C_{26}H_{23}ON_5 \cdot 2\ HCl$ (494,5)	Ber.	C 63,15	H 5,06	N 14,17
	Gef.	» 66,41	» 5,64	» 15,79

Ganz analog verlief die Reduktion bei den Phenyl-azo-Derivaten der Phenyl-β-naphthyl-semicarbazone von Benzaldehyd, o-Veratrum-aldehyd sowie Pyridin-3-aldehyd.

Reduktive Spaltung

2 g Phenyl-azo-benzaldehyd-(diphenyl)-semicarbazon werden in 200 ccm Methanol zum Sieden erhitzt. Es werden 2 g Zinn(II)chlorid, gelöst in 20 ccm konz. HCl, zugesetzt und die Lösung so lange unter Rückfluß gekocht, bis alles gelöst ist und die Lösung sich entfärbt hat. Nach Zusatz von 100 ccm Wasser wird das Zinn mit H_2S gefällt, Lösung wird i. V. bis auf etwa 10 ccm eingedampft und in wenig siedendem Methanol aufgenommen. Bei dessen Erkalten kristallisiert eine fast farblose Substanz aus, die noch mehrfach aus Methanol umgelöst wird. Nach dem Umkristallisieren aus verd. HCl schmilzt die Substanz bei 213°. Sie wurde als Hydrochlorid des 4,4-Diphenyl-semicarbazids identifiziert.

$C_{13}H_{13}ON_3 \cdot HCl$ (263,7)	Ber.	C 59,20	H 5,30	
	Gef.	» 59,44	» 5,32	

Oxydationsversuche

a) *Von Phenyl-azo-benzaldehyd-diphenyl-semicarbazon*

0,9 g Substanz werden in 50 ccm siedendem Methanol gelöst und mit 400 mg N-Brom-succinimid versetzt. Dabei schäumt die Lösung stark auf; sie entfärbt sich nach etwa $^1/_2$ stündigem Kochen und ist dann gelb. Der Alkohol wird zum größten Teil abdestilliert und dann wird vorsichtig mit Wasser versetzt. Nach nochmaligem kurzen Aufkochen bleibt die Lösung zur Kristallisation sich selbst überlassen. Es werden schwach gelbe, lange Spieße isoliert, die als 2,5-Diphenyltetrazol erkannt wurden. Schmp. 101°. (Lit.-Schmp. 101,5—102°). Ausbeute 100 mg.

$C_{13}H_{10}N_4$ (222,2)	Ber.	C 70,26	H 4,50	N 25,21
	Gef.	» 69,84	» 4,52	» 24,80

b) Vom entsprechenden Furfurol-Derivat konnte das erwartete Tetrazol nicht in reiner Form isoliert werden.

c) Oxydation von *Benzaldehyd-phenylazo-phenyl-β-naphthyl-semicarbazon* ergab ebenfalls Diphenyltetrazol. Schmp. 99—100°. Mischprobe.

Über einige neue Hydrazinderivate aromatischer Aldehyde

Von *Walter Ried* und *Georg Oertel**)

Im Verlauf unserer Arbeiten über Formazyl-Verbindungen[1]) untersuchten wir auch einige Substanzklassen, die den Aryliden-phenylhydrazonen formell sehr ähneln, auf ihre Fähigkeit, mit Diazoniumsalzen formazanähnliche Farbstoffe zu bilden. Es handelt sich dabei um folgende Typen:

1. Aryliden-dithiocarbazinsäureester R—CH=N—NH—CS—SC_2H_5
2. bis-Aryliden-thiocarbo-hydrazone R—CH=N—NH—CS—NH—N=CH—R
3. Aryliden-thiobenzoyl-hydrazone R—CH=N—NH—CS—C_6H_5
4. Aryliden-benzoylhydrazone R—CH=N—NH—CO—C_6H_5

Die geplante Synthese der Aryliden-thiocarbazinsäure-O-ester (R—CH=N—NH—CS—OC_2H_5) glückte uns nicht. Wir haben von jeder Gruppe einige Vertreter hergestellt; es handelt sich durchweg um kristallisierte Verbindungen, die in guter Ausbeute erhältlich sind.

Nach der Vorschrift von M. Busch und H. Starke[2]) erhielten wir Dithio-carbazinsäure-methylester und -benzylester, die wir mit folgenden Aldehyden umsetzten: Furfurol, Terephthal-aldehyd, Zimtaldehyd, Salicyl-aldehyd, Anis-aldehyd, p-Amino-benzaldehyd und p-Acetamino-benzaldehyd.

Wegen der konstitutionellen Ähnlichkeit einiger dieser Ester mit den als Tbc-Heilmitteln bewährten Aryliden-thiosemicarbazonen (Conteben etc.) wurden p-Amino- und p-Acetaminobenzal-dithiocarbazinsäure-methylester bzw. -benzylester auf ihre tuberkulostatischen Eigenschaften im Tierversuch geprüft[3]). Es zeigte sich aber bei den Verbindungen keine wesentliche chemotherapeutische Wirksamkeit.

---

*) G. Oertel, Teil d. Dissertation, Frankfurt/M. 1953.

[1]) W. Ried und Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **581**, 16—54 (1953).

[2]) J. prakt. Chem. **93**, 61 (1916).

[3]) Für d. pharmakol. Prüfung der Substanzen haben wir den Herren Dr. habil. H. Arnold und Dr. Geks von den Asta-Werken A.-G., Brackwede, herzlich zu danken.

Thio-carbohydrazid wurde von uns nach den Vorschriften sowohl von R. Stollé und E. Bowles[4]) als auch von P. Guha und S. Dé[5]) hergestellt. Es wurde mit folgenden Aldehyden umgesetzt: Terephthal-aldehyd, p-Amino-benzaldehyd und p-Acetamino-benzaldahyd.

Thiobenzoyl-hydrazin erhielten wir nach einer Vorschrift von B. Holmberg[6]). Wir setzten es mit folgenden Aldehyden um: Benzaldehyd, Zimtaldehyd, Salicylaldehyd, Anisaldehyd, p-Acetamino-benzaldehyd und Terephthalaldehyd.

Benzoyl-hydrazin wurde nach C. Naegli und G. Stefanowitsch[7]) hergestellt. Wir setzen es mit folgenden Aldehyden um: Furfurol, Terephthal-aldehyd, p-Amino-benzaldehyd und p-Acetamino-benz-aldehyd.

Wie wir bereits früher mitteilten[8]), kuppeln vorstehende Aryliden-Derivate nicht mit Diazoniumsalzen in der erwarteten Weise.

Für die gewissenhafte Durchführung der Analysen danken wir Frau Heide Spietschka, für ihre Mitarbeit Frl. L.-L. Siegle herzlich.

Beschreibung der Versuche

Furfural-dithiocarbazinsäure-methylester. Die Lösung von 0,96 g Furfurol in 30 ccm Methanol wird in der Hitze mit einer Lösung von 1,2 g Dithiocarbazinsäure-methylester in 20 ccm Methanol vereinigt. Nach kurzem Aufkochen läßt man die Lösung erkalten. Durch vorsichtiges Verdünnen mit Wasser wird die Verbindung zur Abscheidung gebracht. Durch Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhält man farblose Nadeln, die sich oberflächlich leicht bräunen, vom Schmp. 149°. Ausbeute 1,8 g.

$C_7H_8ON_2S_2$ (200,2) Ber. N 13,99 Gef. N 13,82

Terephthalal-bis-dithio-carbazinsäure-methylester. Aus 1,2 g Dithio-carbazinsäure-methylester und 0,65 g Terephthalaldehyd in 50 ccm Methanol unter Zusatz von 1 Tropfen Eisessig analog obiger Vorschrift. Beim Umkristallisieren aus viel Alkohol erhält man ein gelbes Kristallpulver vom Schmp. 221° (Zers.). Ausbeute 1,5 g.

$C_{12}H_{14}N_4S_4$ (342,4) Ber. N 16,36 Gef. N 16,67

Cinnamal-dithio-carbazinsäure-methylester. Aus 1,2 g Ester und 1,3 g Zimtaldehyd in 50 ccm Methanol. Umkristallisieren aus Äthanol/Aktivkohle. Gelbe Nadeln vom Schmp. 166° (Zers.). Ausbeute 2 g.

$C_{11}H_{12}N_2S_2$ (236,2) Ber. N 11,86 Gef. N 11,77

---

[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1099 (1908).
[5]) J. chem. Soc. [London] **125**, 1216 (1924).
[6]) Ark. Kem., Mineralog. Geol., Ser. A **17**, Nr. 23, 1—10, 1/2.
[7]) Helv. chim. Acta **11**, 609 (1928).
[8]) W. Ried u. H. Hillenbrand, Liebigs Ann. Chem. **581**, **44** (1953).

Salicylal-dithio-carbazinsäure-methylester. Aus 1,2 g Ester und 1,1 g Salicylaldehyd in 50 ccm Äthanol; aus Äthanol farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 196°. Ausbeute 2 g.

$C_9H_{10}ON_2S_2$ (226,2) Ber. N 12,39 Gef. N 12,22

Anisal-dithio-carbazinsäure-methylester. Aus 1,2 g Ester und 0,95 g Anisaldehyd in 50 ccm Äthanol; aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 163°. Ausbeute 1,8 g.

$C_{10}H_{12}ON_2S_2$ (240,2) Ber. N 11,65 Gef. N 11,75

p-Amino-benzal-dithio-carbazinsäure-methylester. 1,2 g Ester und 1,2 g p-Aminobenzaldehyd in 100 ccm Methanol; aus Methanol/Aktivkohle farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 186° (Zers.). Ausbeute 1,7 g.

$C_9H_{11}N_3S_2$ (225,3) Ber. N 18,65 Gef. N 18,44

p-Acetamino-benzal-dithio-carbazinsäure-methylester. Aus 0,5 g Ester und 0,6 g p-Acetamino-benzaldehyd in 50 ccm Äthanol; aus Pyridin/Wasser farblose Blättchen vom Schmp. 224°. Ausbeute 0,8 g.

$C_{11}H_{13}ON_3S_2$ (267,3) Ber. N 15,72 Gef. N 15,94

Furfural-dithio-carbazinsäure-benzylester. Aus 3,8 g Dithiocarbazinsäure-benzylester und 2 g Furfurol in 100 ccm Äthanol; aus Äthanol farblose Nadeln mit bräunlichem Schimmer vom Schmp. 175°. Ausbeute 4,5 g.

$C_{13}H_{12}ON_2S_2$ (276,2) Ber. N 10,14 Gef. N 10,23

Terephthalal-bis-dithio-carbazinsäure-benzylester. Aus 3,8 g Benzylester und 1,3 g Terephthal-aldehyd in 75 ccm Äthanol; aus Äthanol gelbes Kristallpulver vom Schmp. 213°.

$C_{24}H_{22}N_4S_4$ (494,5) Ber. N 11,31 Gef. N 11,46

Cinnamal-dithio-carbazinsäure-benzylester. Aus 1,9 g Benzylester und 1,3 g Zimtaldehyd in 50 ccm Methanol; aus Methanol/Aktivkohle farblose bis schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 180°. Ausbeute 2 g.

$C_{17}H_{16}N_2S_2$ (312,3) Ber. N 8,97 Gef. N 8,93

Salicylal-dithio-carbazinsäure-benzylester. Aus 1,3 g Benzylester und 1,2 g Salicyl-aldehyd in 50 ccm Äthanol; aus Äthanol farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 183°. Ausbeute 1,5 g.

$C_{15}H_{14}ON_2S_2$ (302,3) Ber. N 9,27 Gef. N 9,33

p-*Amino-benzal-dithio-carbazinsäure-benzylester.* Aus 0,85 g Benzylester und 0,6 g p-Amino-benzaldehyd in 100 ccm Äthanol; aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 164°. Ausbeute 1,2 g.

$C_{15}H_{15}N_3S_2$ (301,3) Ber. N 13,95 Gef. N 13,88

p-Acetamino-benzal-dithio-carbazinsäure-benzylester. Aus 0,85 g Benzylester und 0,7 g p-Acetamino-benzaldehyd in 100 ccm Äthanol unter Zugabe von 1 Tropfen Eisessig; aus Äthanol farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 164°. Ausbeute 1,2 g.

$C_{17}H_{17}ON_3S_2$ (343,3) Ber. N 12,24 Gef. N 12,39

Bis-terephthalal-thio-carbo-hydrazon. 1,0 g Thio-carbo-hydrazid wird in 150 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1,3 g Terephthal-aldehyd in 100 ccm Methanol unter Rühren versetzt. Nach einiger Zeit kristallisieren in der

Kälte bereits hellgelbe Nadeln aus, die in fast allen organischen Lösungsmitteln unlöslich sind. Die Reinigung erfolgt durch Extraktion mit Methanol. Gelbe kleine Kristallenadeln vom Schmp. 258°. Ausbeute 0,7 g.

$C_{17}H_{14}O_2N_4$ (338,2) Ber. N 16,57 Gef. N 16,98

Bis-p-amino-benzal-thio-carbo-hydrazon. 0,2 g Thio-carbo-hydrazid in 20 ccm Wasser werden in der Hitze mit 0,4 g p-Amino-benzaldehyd in 20 ccm Methanol versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Äthanol umgelöst. Farblose Blättchen vom Schmp. 184°. Ausbeute 0,4 g.

$C_{15}H_{16}N_6S$ (312,2) Ber. N 26,92 Gef. N 27,11

Bis-p-acetamino-benzal-thio-carbo-hydrazon. Aus 0,2 g Thio-carbo-hydrazid in 50 ccm Wasser und 0,6 g p-Acetamino-benzaldehyd in 50 ccm Methanol; aus viel Äthanol, farblose Blättchen vom Schmp. 178° (Zers.). Ausbeute 0,5 g.

$C_{19}H_{20}O_2N_6S$ (396,3) Ber. N 21,21 Gef. N 21,50

Benzal-thio-benzoyl-hydrazon. Aus 0,5 g Benzaldehyd und 0,6 g Thio-benzoyl-hydrazon in 50 ccm Methanol und einem Tropfen Eisessig; aus Methanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 64°. Ausbeute 0,8 g.

$C_{14}H_{14}N_2S$ (240,2) Ber. N 11,66 Gef. N 11,83

Cinnamal-thio-benzoyl-hydrazon. Aus 0,6 g Thio-benzoyl-hydrazin und 0,55 g Zimtaldehyd in 50 ccm Methanol; aus Methanol/Aktivkohle, gelbliche Kristalle vom Schmp. 128°. Ausbeute 0,8 g.

$C_{16}H_{14}N_2S$ (266,2) Ber. N 10,52 Gef. N 10,71

Salicylal-thio-benzoyl-hydrazon. Aus 0,6 g Thio-benzoyl-hydrazin und 0,5 g Salicyl-aldehyd in 30 ccm Methanol und etwas Eisessig; aus Methanol/Wasser farblose bis gelbliche Nadeln vom Schmp. 157°. Ausbeute 0,9 g.

$C_{14}H_{12}ON_2S$ (256,2) Ber. N 10,94 Gef. N 10,71

Anisal-thio-benzoyl-hydrazon. Aus 0,6 g Thio-benzoyl-hydrazin und 0,55 g Anis-aldehyd in 50 ccm Methanol; aus Methanol/Wasser/Aktivkohle farblose Nadeln vom Schmp. 81°. Ausbeute 0,9 g.

$C_{15}H_{14}ON_2S$ (270,2) Ber. N 10,33 Gef. N 10,24

p-Acetamino-benzal-thio-benzoyl-hydrazon. Aus 0,6 g Thio-benzoyl-hydrazin und 0,6 g p-Acetamino-benzaldehyd in 50 ccm Methanol; aus Methanol/Wasser farblose Blättchen vom Schmp.187°. Ausbeute 0,8 g.

$C_{16}H_{15}ON_3S$ (297,2) Ber. N 14,11 Gef. N 13,95

Terephthalal-bis-thio-benzoyl-hydrazon. Aus 1,2 g Thio-benzoyl-hydrazin und 0,53 g Terephthal-aldehyd in 60 ccm Methanol; aus Tetrahydrofuron/Wasser farbloses bis gelbliches Kristallpulver vom Schmp. 129°. Ausbeute 1,3 g.

$C_{22}H_{18}N_4S_2$ (402,3) Ber. N 13,93 Gef. N 13,72

Furfural-benzoyl-hydrazon. Aus 1,36 g Benzoyl-hydrazin und 0,96 g Furfurol in 100 ccm Methanol; aus Äthanol/Aktivkohle, farblose bis schwach bräunliche Nadeln vom Schmp. 177°. Ausbeute 1,9 g.

$C_{12}H_{10}O_2N_2$ (214,1) Ber. N 13,09 Gef. N 13,21

Terephthalal-bis-benzoyl-hydrazon. Aus 1,36 g Benzoyl-hydrazin und 1,34 g Terephthal-aldehyd in 75 ccm Methanol; aus Dioxan blaßgelbes Kristallpulver vom Schmp. 308—309°. Ausbeute 2,1 g.

$C_{22}H_{18}O_2N_4$ (370,2) Ber. N 15,13 Gef. N 14,94

p-Amino-benzal-benzoyl-hydrazon. Aus 0,2 g Benzoyl-hydrazin und 0,2 g p-Amino-benzaldehyd in 20 ccm Äthanol und 1 Tropfen Eisessig; aus Methanol/Wasser farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 202° (Zers.). Ausbeute 0,2 g.

$C_{14}H_{13}ON_3$ (239,1) Ber. N 17,52 Gef. N 17,53

p-Acetamino-benzal-benzoyl-hydrazon. Aus 0,6 g p-Acetamino-benzaldehyd und 0,55 g Benzoyl-hydrazin in 50 ccm Methanol und 1 Tropfen Eisessig; aus Methanol/Wasser farblose Blättchen vom Schmp. 278°. Ausbeute 1 g.

$C_{16}H_{15}O_2N_3$ (281,1) Ber. N 14,95 Gef. N 15,21

Zur Kenntnis der Catechine und Catechingerbstoffe

Von *Karl Freudenberg* und *Klaus Weinges*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität und dem Institut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide, Heidelberg)

(Eingelaufen am 16. September 1954)

(Mit 2 Figuren im Text)

Catechine sind die farblosen, in den Benzolkernen hydroxylierten Derivate des Flavans oder 2-Phenyl-benzopyrans. Wenn außerdem im Heterocyclus ein Hydroxyl steht, spricht man auch von Oxyflavanolen. Die Bezeichnung kann man an das entsprechende Anthocyanidin anlehnen[1]). So ist das gewöhnliche Catechin als 5,7,3′4′-Tetraoxyflavanol-3 oder Cyanidol (VI) zu bezeichnen. Obwohl dieses Catechin, das in stereoisomeren Formen vorkommt, in der Natur ungemein verbreitet ist und in manchen Pflanzen reichlicher vorkommt als irgendein anderes Derivat der Phenylbenzopyrane, ist die Variationsbreite der Catechin-Gruppe in der Natur anscheinend gering. Bisher kennt man außer dem eigentlichen Catechin und seinem Stereoisomeren, dem Epicatechin, nur

[1]) K. Freudenberg, Karimullah und G. Steinbrunn, Liebigs Ann. Chem. **518**, 37 (1935).

das im Teegerbstoff vorkommende Delphinidol (5,7,3′4′5′-Pentaoxyflavanol-3)[2]) VII sowie das von F. E. King und W. Bottomley in Acacia melanoxylon aufgefundene Melacacidin (7,8,3′4′-Tetraoxy-flavandiol-3,4)[3]) (IX). Da es jedoch sehr gut möglich ist, daß natürliche Gerbstoffe Polymerisate, Kondensate oder Dehydrierungs-polymerisate empfindlicher Catechine sind, ist mit dem natürlichen Vorkommen weiterer Vertreter dieser Körperklasse zu rechnen[4]) und ihre Synthese wünschenswert.

Aber noch aus einem anderen Grunde ist es angezeigt, die Zahl der bekannten Catechine zu vermehren. Sie sind recht empfindliche Substanzen. Als Phenole werden sie leicht dehydriert und gehen dabei in amorphe mehr oder weniger lösliche Gerbstoffe über (z. B. Cacao-rot aus l-Epicatechin[5]). Auch durch Säuren werden viele von ihnen in schwerlösliche oder unlösliche Polymerisations- oder Kondensationsprodukte verwandelt, die zum Teil Gerbstoffnatur haben. In beiden Punkten gleichen sie den p-Oxyzimtalkoholen in auffallender Weise. Um die reaktionsfähigen Gruppen festzustellen und dem Mechanismus der Kondensation näherzukommen, wurde schon vor Jahren mit der Synthese von hydroxyl-ärmeren Catechinen begonnen[6]) und das Butinidan (IV) und Fisetinidol (V) hergestellt. Im Vergleich zum Catechin VI erwiesen sich beide als säureempfindlicher. Diese Reihe wurde jetzt um zwei Beispiele, das 7,4′-Dioxyflavan III sowie das 4′-Oxyflavan II vermehrt. Zu diesem Zweck wurde wie bei der Synthese des Epicatechins[7]), Butinidans und Fisetinidols[6]) das entsprechende Flavyliumsalz hydriert und das Reaktionsprodukt als Acetat abgefangen, das später wieder verseift wurde.

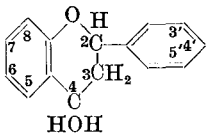
Weitere Glieder dieser Reihe sind das früher synthetisierte Flavanol-4[8]) (I) sowie das unlängst beschriebene 7,3′,4′,5′-Tetraoxyflavandiol-3,4 (VIII)[9]), das sich durch Reduktion des im Holze von Robinia pseudacacia vorgefundenen Dihydro-robinetins[10]) gewinnen läßt, sowie das erwähnte 7,8,3′,4′,-Tetraoxy-flavandiol-3,4 (IX) von F. E. King und W. Bottomley. Hierhin gehört auch das

[2]) N. Tsujimura, Sci. Pap. Inst. physic. chem. Res. [Tokio] **24**, 194 (1934).
[3]) J. Chem. Soc. [London] **1954**, 1399.
[4]) Vgl. Forsyth, Nature **172**, 726 (1953); E. C. Bate-Smith und T. Swain, Chem. Ind. **1953**, 377.
[5]) K. Freudenberg und L. Oehler, Liebigs Ann. chem. **483**, 140 (1930); K. Freudenberg, R. F. B. Cox und E. Braun, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1913 (1932) vgl. Zitat 19.
[6]) K. Freudenberg und P. Maitland, Liebigs Ann. chem. **510**, 193 (1934).
[7]) K. Freudenberg, H. Fikentscher, M. Harder und O. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **444**, 135 (1925).
[8]) K. Freudenberg und L. Orthner, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1748 (1922).
[9]) K. Freudenberg und D. Roux, Naturwissenschaften **41** 450 (1954).
[10]) K. Freudenberg und L. Hartmann, Liebigs Ann. Chem. **587**, 207 (1954).

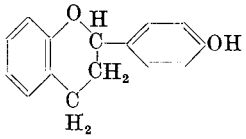
durch Hydrierung von Dihydroquercetin (Tsugaresinol) entstehende 3,4,5,7,3′,4′-Hexaoxy-flavan oder 5,7,3′,4′-Tetraoxy flavandiol-3,4 (IXa)[9]. Es kann auch Tetrahydro-quercetin genannt werden.

Diese Verbindungen sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt. Dabei ist ihre Neigung, durch Säuren in Kondensationsprodukte überzugehen, nach folgender ungefährer Skala vermerkt:

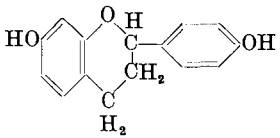
(—) keine Neigung
(+) vorhandene Neigung
(++) erhebliche Neigung
(+++) starke Neigung



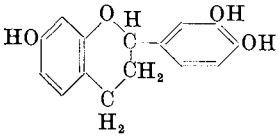
I Flavanol-4 (—)



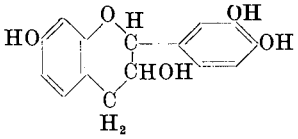
II 4′-Oxyflavan (+)



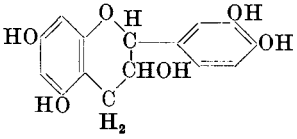
III 7,4′-Dioxyflavan (+++)



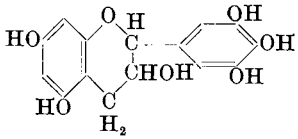
IV Butinidan, 7,3′,4′-trioxyflavan (+++)



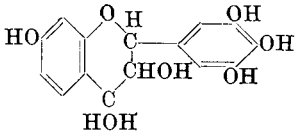
V Fisetinidol, 7,3′,4′-Trioxyflavanol-3 (+++)



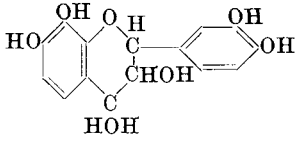
VI Catechin u. Epicatechin (Cyanidol) 5,7,3′,4′-Tetraoxyflavanol-3 (++)



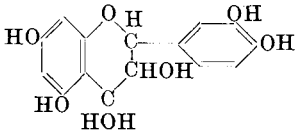
VII Delphinidol-, 5,7,3′,4′,5′-Pentaoxyflavanol-3 (++)



VIII 7,3′,4′,5′-Tetraoxy-flavandiol-3,4 (++)



IX Melacacidin, 7,8,3′,4′-Tetraoxy-flavandiol-3,4 (++) oder (+++)



IXa Tetrahydro-querctin, 5,7,3′,4′-Tetraoxy-flavandiol (++)

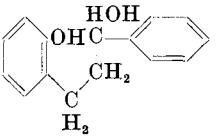
Die in 3 und (oder) 4 hydroxylierten Catechine sind als Hydrate der Leukoverbindungen von Anthocyaniden anzusehen (V—XIa). Bei der Verkochung mit Säure ist tatsächlich in einzelnen Fällen, z. B. VIII, neben den hauptsächlich entstehenden Polymerisations- oder Kondensationsprodukten die Bildung des zugehörigen Anthocyanidins beobachtet worden[9]). Ob hierbei der Luftsauerstoff mitwirkt oder ob es sich um einen Disproportionierungsvorgang[1]) handelt, bleibt dahingestellt. Wahrscheinlich ist beides der Fall.

Zu der Empfindlichkeit gegenüber Säuren tragen die sekundären Hydroxyle im Heterocyclus nicht bei (I; Vergleich von IV und V). Ein Hydroxyl 4′ hat eine positive Wirkung (vgl. III und XXI). Zusätzliches Hydroxyl in den Stellungen 3′ und 5′ übt keine Wirkung aus (vgl. III und IV sowie VI und VII). Entscheidend sind ferner die Hydroxyle im Isocyclus des Benzopyransystems. In allen bekannten Fällen hoher Säureempfindlichkeit ist ausser 4′ die 7-Stellung durch ein Hydroxyl besetzt, d. h. es liegt ein Resorcinderivat vor, das an C_6 besonders reaktionsfähig ist. Hier ist die 1. Reaktionsstelle des Moleküls. Wenn dazu ein Hydroxyl in 5-Stellung steht (Phloroglucinderivat), scheint diese Reaktionsstelle um ein geringes abgeschwächt zu sein (vgl. V und VI). Die 2. Reaktionsgruppe der Catechine, die sich wie bifunktionelle Verbindungen verhalten, ist die Benzyläther-Funktion von C_2. Bei der Polykondensation der Catechine öffnet sich die Ätherbrücke, und C_2 des einen Moleküls kondensiert sich mit C_6 des nächsten. Zu derselben Auffassung von der Bildung der Gerbstoffe aus Catechinen sind wir früher gelangt[6]). Die damals gegebene Formulierung ist durch die neuen Versuche gestützt. Ein anderes, nicht weniger wahrscheinliches Polymerisationsprinzip ist denkbar, wenn ein Catechin zu einem Derivat des α-γ-Diphenyl-propylens aufgespalten würde, z. B. III zum vermutlich polymerisierenden β-[4-Oxycinnamyl]-resorcin.

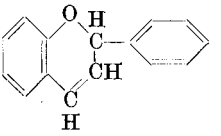
Wegen der Empfindlichkeit der Catechine gegen Säuren sind die Wege der Synthese sehr beschränkt. Einzig das gegen Säuren unempfindliche Flavan selbst kann aus α-Oxy-α-phenyl-γ-(2-oxyphenyl)-propan (X) mit Säure in Methanol erhalten werden[11]). Von Flavenen auszugehen, verbietet die schwere Zugänglichkeit dieser Gruppe. Es ist uns zwar gelungen, aus Flavyliumchlorid mit Lithiumaluminiumhydrid das eine der möglichen Flavene XI oder XII in geringer Menge zu gewinnen. Es nimmt an der Luft Sauerstoff auf und läßt sich mit schlechter Ausbeute zu Flavan hydrieren. Aus seiner Entstehung schließen wir, daß es sich um Flaven-(3) (XI) handelt.

[11]) C. Harries, G. Busse, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 380 (1896).

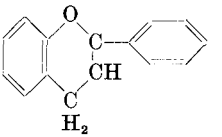
Das 5,7,3′,4′-Tetramethoxy-flaven-(2) (XIII) ist im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung des Catechins aus Tetramethyl-epicatechin gewonnen worden[12]) und kann leicht zum 5,7,3′,4′-Tetramethoxyflavan hydriert werden.



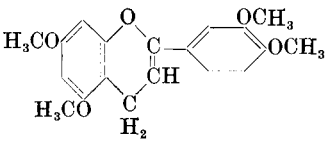
X α-Oxy-α-phenyl-γ-(2-oxyphenyl)-propan



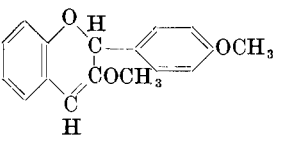
XI Flaven-(3)



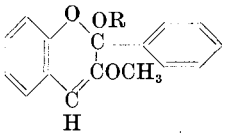
XII Flaven-(2)



XIII 5,7,3′,4′-Tetramethoxy-flaven-(2)



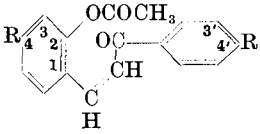
XIV 3,4′-Dimethoxy-flaven-(3)



XV R = H: 2-Oxy-3-methoxy-flaven-(3)

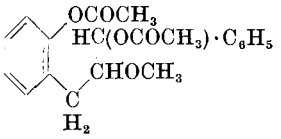
XVI R = CH_3 oder C_2H_5: 2,3:Dimethoxy-flaven-(3) bzw. 2-Äthoxy-3-methoxy-flaven-(3)

XVII R = $COCH_3$: 2-Acetoxy-3-methoxy-flaven-(3)

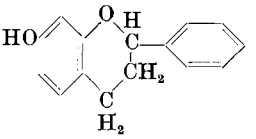


XVIII R = H, R′ = $OCOCH_3$: 2,4′-Diacetoxy-chalkon[16])

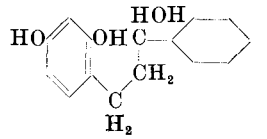
XIX R = $OCOCH_3$, R′ = H: 2,4-Diacetoxy-chalkon



XX α-Acetoxy-α-phenyl-β-methoxy-γ-(2-acetoxyphenyl)-propan



XXI 7-Oxyflavan (—)[20a])



XXII α-Oxy-α-phenyl-γ-(2,4-Dioxyphenyl)-propan

[12]) K. Freudenberg, H. Fikentscher und M. Harder, Liebigs Ann. Chem. **441**, 157 (1925); K. Freudenberg, H. Fikentscher und W. Wenner, Liebigs Ann. Chem. **442**, 309 (1925).

Ein weiteres Flaven ist das von P. Karrer und M. Seyhan[13]) aus 3,4'-Dimethoxyflavylium-chlorid mit LiAl-hydrid gewonnene 3,4'-Dimethoxyflaven-(3) (XIV) sowie das 3,5,7-Trimethoxy- und 3,5,7,4'-Tetramethoxy-flaven-(3). Aus 3,4'-Dimethoxyflavyliumchlorid entsteht mit Methanol der Methyläther der entsprechenden Pseudobase[13]). Aus dem 3-Methoxyflavylium-chlorid läßt sich eine kristalline Pseudobase erhalten[14]), die 2-Oxy-3-methoxy-flaven-(3) (XV) ist. Sie geht mit warmem Methanol oder Äthanol in ihre Äther über (2-Methoxy- bzw. -äthoxy-3-methoxy-flaven-(3)) (XVI). Wir können das entsprechende Acetat (XVII) hinzufügen, das mit Pyridin-Acetanhydrid aus 3-Methoxyflavylium-chlorid entsteht. Die Pseudobasen, ihre Acetate und Alkyläther stehen auf derselben Oxydationsstufe wie die Flavyliumsalze und sind daher den Flavenen nicht zuzurechnen, die als die den Flavyliumsalzen zugehörigen Leukoverbindungen zu gelten haben.

Flavene mit freien Hydroxylen in den Benzolkernen sind noch nicht bekannt. Sie dürften hochempfindliche Stoffe sein. Da Flavene für die Synthese der Catechine somit nicht in Betracht kommen, müssen, wie dies bisher schon geschehen ist, die Flavyliumsalze als Ausgangsmaterial dienen.

Während dieser Untersuchung wurden einige Oxyflavyliumchloride (Anthocyanidine) neu hergestellt und andere zum Vergleich herangezogen. Ihre R_f-Werte in Butanol-Eisessig-Wasser (40:10:50 Vol.) sind eine Funktion der Hydroxylgruppen.

	OH-Gruppen Zahl	R_f-Wert in Butanol/Essigsäure
4'-Oxyflavyliumchlorid	1	0,91
7-Oxyflavyliumchlorid	1	0,90
7,4'-Dioxyflavyliumchlorid	2	0,85
Apigenidin (5,7,4'-Trioxy-)	3	0,82
Pelargonidin (3,5,7,4'-Tetraoxy-)	4	0,80
Cyanidin (3,5,7,3',4'-Pentoxy-)	5	0,68
Delphinidin (3,5,7,3',4',5'-Hexoxy-)	6	0,37

In der Erwartung, zu Catechinen hydrierbare Zwischenprodukte zu erhalten, wurde vor Jahren die Umsetzung von Flavyliumsalzen mit Essigsäureanhydrid-Pyridin untersucht[1]). Dabei hat sich gezeigt, daß aus zahlreichen dieser Salze mehrere Acetate entstehen, die alle um eine acetylierte Hydroxylgruppe reicher sind als das

[13]) Helv. chim. Acta **33**, 2209 (1950).

[14]) P. Karrer, C. Trugenberger und G. Hamdi, Helv. chim. Acta **26**, 2116 (1943); vgl. P. Karrer und W. Falzer, Helv. chim. Acta. **25**, 1129, 1138 und 1140 (1942).

Ausgangsmaterial. Die Frage nach der Konstitution dieser Acetate blieb offen. Wir haben auch jetzt einige unserer Flavyliumsalze mit Pyridin-Essigsäure-anhydrid umgesetzt und gefunden, daß sich die Reaktionsprodukte in zwei Gruppen teilen, die durch das Ultraviolettspektrum leicht unterschieden werden können. Dies sei an folgenden Beispielen erörtert (Fig. 1 und 2). Wir haben das 4'-Oxy-, das 7-Oxy- und das 3-Methoxy-flavylium-chlorid acetyliert. In allen drei Fällen wurde nur je ein kristallisiertes Acetat gefaßt. Die

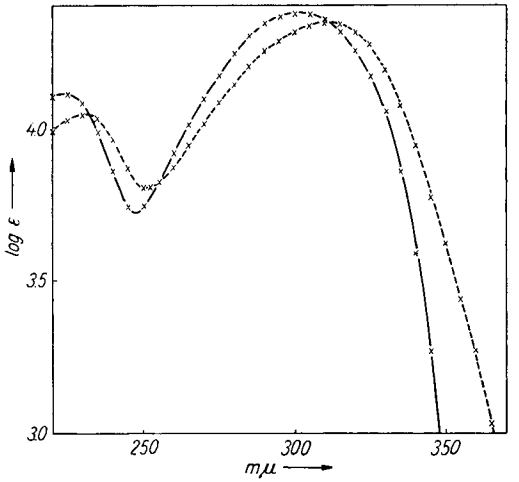


Fig. 1. UV-Spektren der Acetoxychalkone
———— 2,4'-Diacetoxychalkon (XVIII)
- - - - - - - - 2,4-Diacetoxychalkon (XIX)

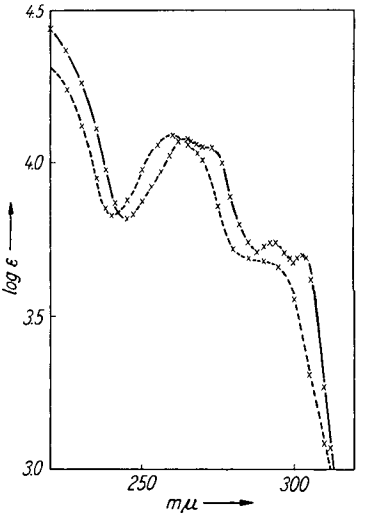


Fig. 2. UV-Spektren der Flavene
——— 2,3-Dimethoxyflaven (XVI)
·—·—· 2-Acetoxy-3-methoxyflaven (XVII)

Acetylderivate (XVIII und XIX) aus 4'-Oxy- und 7-Oxy-flavylium-chlorid zeigen typische Chalkonspektren *(trans)*[15] (Fig. 1), während das Acetat aus 3-Methoxy-flavylium-chlorid davon abweicht. Es ist, wie oben geschildert, das Acetat (XVII) der Pseudobase. Sein Ultraviolettspektrum stimmt mit dem des 2,3-Dimethoxyflavens (XVI) weitgehend überein (Fig. 2). Es geht daraus hervor, daß dem Acetat aus dem 3-Methoxy-flavylium-chlorid die Formel XVII und den Acetaten aus dem 4'-Oxy- und 7-Oxy-flavylium-chlorid die Formeln XVIII bzw. XIX zugeschrieben werden müssen.

Die Hydrierung der Acetate aus Flavyliumsalzen führte in keinem Fall zu den entsprechenden acetylierten Oxyflavanen oder Cate-

[15]) N. H. Cromwell, V. Hoeksema, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 708 (1949).

chinen. Von dem 2,4'-Diacetoxychalkon (XVIII)[16]) wurde ein Hydrochalkon gewonnen, während vom 2,4-Diacetoxychalkon (XIX) nur amorphe Produkte erhalten wurden. Damit steht im Einklang, daß auch bei der Hydrierung der Acetate aus Fisetinidin-chlorid (3,7,3',4'-Tetraoxy-flavylium-chlorid) und aus 3,7,4'-Trioxyflavylium-chlorid, die beide einen Resorcylkern besitzen, keine kristallinen Produkte erhalten wurden. Aus 2-Acetoxy-3-methoxyflaven (XVII) konnte in geringer Menge ein aufgespaltenes Produkt gefaßt werden. Es läßt sich zu einem Diacetylderivat acetylieren, dem die Formel XX zukommen dürfte.

Bei der Hydrierung der Flavyliumsalze wird das erste Mol H_2 sehr rasch aufgenommen. Danach werden in langsamem Verlauf mehrere Mole Wasserstoff ohne Abstufung verbraucht. Es ist nicht möglich, die empfindliche Flavenstufe festzuhalten. Die weitere Hydrierung führt zu höhermolekularen Stoffen oder zu Catechinen oder zu Produkten, deren Benzopyran-Ring geöffnet ist. Offenbar wird ein Teil der Flavene während der Hydrierung polymerisiert, möglicherweise unter der Wirkung des aktivierten Wasserstoffs[16a]). Eine weitere störende Nebenreaktion ist die hydrolytische Aufspaltung der Ätherbrücke. Geringe Mengen von Wasser sind nicht zu vermeiden, weil die hydroxylierten Flavyliumsalze stets Kristallwasser enthalten, das ohne Zersetzung nicht zu entfernen ist; außerdem ist Chlorwasserstoff anwesend. Verläuft die Hydrierung langsam und ist Wasser zugegen, so überholt die Ringspaltung[17]) die weitere Hydrierung des Heterocyclus. Eine weitere Konkurrenzreaktion für die Bildung der Catechine kann die partielle Hydrierung der Resorcin- oder Phloroglucin-Komponente sein.

Als der beste Weg hat sich eine rasche Hydrierung der Flavyliumsalze unter Einsatz von viel wirksamem Katalysator erwiesen. Nach Aufnahme von 2 Molen H_2 wird abgebrochen, rasch aufgearbeitet und acetyliert. Die zu entfernenden Nebenprodukte sind Polymere oder durch Ringöffnung entstandene Substanzen. Im allgemeinen sind bei der Hydrierung der Flavyliumsalze diejenigen Catechine schwer zu erfassen, die durch Säuren leicht kondensiert werden. Dieser Zusammenhang ist jetzt zu verstehen. Die säureempfindlichen Oxyflavane und Oxyflavanole (Catechine) besitzen als Resorcin-(Phloroglucin)-Derivate freie Hydroxylgruppen in 7- und 4'-Stellung. Die zugehörigen Flavene, die bei der Hydrierung der entsprechenden Flavyliumsalze zunächst entstehen, besitzen die An-

[16]) Die in Beilsteins Handbuch angegebene Bezifferung der Chalkone entspricht nicht der in der Flavongruppe.

[16a]) W. Kern und H. Quast, Makromol. Chem. **10**, 201 (1953).

[17]) K. Freudenberg und M. Harder, Liebigs Ann. Chem. **451**, 215 (1927).

ordnung von p-Oxyzimtalkoholen bzw. ihren Äthern. Die am primären Hydroxyl verätherten oder veresterten p-Oxy-zimtalkohole sind ebenso oder in erhöhtem Maße polymerisationsfreudig wie die p-Oxy-zimtalkohole selbst[18]).

Aus den Catechinen bilden sich in der Pflanze die löslichen, schwer- und unlöslichen Gerbstoffe und Gerbstoffrote auf zwei Wegen. Der eine Vorgang ist postmortal und besteht in der hier behandelten Polykondensation unter der Einwirkung von Feuchtigkeit und Säure bei oft langer Zeitdauer. Der andere Vorgang vollzieht sich unter der Wirkung von Dehydrasen[5, 19]) und verläuft nach Wegnahme von Wasserstoff aus Phenolgruppen spontan ohne weitere Mitwirkung von Fermenten. Dieser zweite Vorgang ist der Ligninbildung aus p-Oxy-zimtalkoholen analog.

Für die Hypothese von A. Russel[20]) nach der Gerbstoffe durch Pinakonbildung bei der Hydrierung von Flavonen oder Flavonolen entstehen sollen, liegen keine Anhaltspunkte vor[1]).

Das 7,4'-Dioxyflavan III kann als die Stammsubstanz der Catechine angesehen werden.

Zusatz bei der Korrektur: Zwischen I und II (S. 142) gehört das inzwischen von A. Robertson, V. Venkateswaren und W. B. Walley aus 7-Oxyflavanon bereitete säurebeständige 7-Oxyflavon XXI [20a]).

Beschreibung der Versuche

Flavan aus Flavyliumchlorid. Die Lösung des Chlorids[21]) in Methanol wird in Gegenwart von Platinoxyd mit Wasserstoff behandelt. Nach Aufnahme von 2 H_2 wird filtriert und bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Nach 2 Tagen sind geringe Mengen von Flavan (Schmp. 42—43°) auskristallisiert. Flavan kann, ohne verändert zu werden, längere Zeit mit verd. Salzsäure gekocht werden.

Flaven XI. Ätherfeuchtes Flavyliumchlorid, das nicht mit der Luft in Berührung war, wird in eine vorher bereitete Suspension von $LiAlH_4$ in Äther eingetragen. Nach 2-stündigem Rühren wird zur Vernichtung des überschüssigen $LiAlH_4$ etwas feuchter Äther zugegeben. Dann wird filtriert und der Äther mit Na_2SO_4 getrocknet, abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Methanol

[18]) K. Freudenberg und F. Bittner, Chem. Ber. **83**, 600 (1950); **85**,86 (1952); K. Freudenberg und G. Achtzehn sowie H. F. Schraube, Chem. Ber., im Druck.

[19]) M. Goris, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **144**, 1162 (1907); K. Freudenberg, Chemie der nat. Gerbstoffe, Berlin 1920, S. 7 und 126.

[20]) Chem. Reviews **17**, 155 (1935).

[20a]) J. Chem. Soc. [London] **1954**, 3137.

[21]) W. H. Perkin, R. Robinson und M. R. Turner, J. Chem. Soc. [London] **1908**, 1110.

und wenig Wasser umkristallisiert. Ausbeute 14% des eingesetzten 2-Oxychalkons[22]). Farblose Nadeln. Schmp. 53°.

$C_{15}H_{12}O$ (208,25)	Ber.	C 86,46	H 5,89
	Gef.	» 86,17	» 6,06

Das Flaven ist in Methanol, Äthanol und Äther sehr leicht, und in Wasser schwer löslich. Es wird an der Luft oxydiert. Schon nach 5-stündigem Liegen an der Luft wird das Produkt gelb und der C-Wert sinkt um 4%.

Durch Hydrierung in Eisessig über $Pd/BaSO_4$ entsteht Flavan (19%; aus Methanol-Wasser); Schmp. 44°.

o-Oxybenzylacetophenon (2-Oxy-hydrochalkon)[23]) aus Oxychalkon[22]) mit $Pd/BaSO_4$ (10% Pd) und Wasserstoff in Methanol.

Acetat aus Methanol. Schmp. 62°.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268,30)	Ber.	C 76,10	H 6,01	$COCH_3$ 16,04
	Gef.	» 76,25	» 6,12	» 15,86

p-Oxyacetophenon[24]). Die Lösung von Phenol in der doppelt molaren Menge Eisessig wird bei 0° mit Bortrifluorid gesättigt (etwa 1½ Stunden) und 2 Stunden auf 70° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumacetat zerlegt und das o-Oxyacetophenon durch Wasserdampfdestillation abgetrennt. Hierbei wird p-Oxyacetophenon in 90—95% Ausbeute erhalten. Farblose Nadeln (Wasser). Schmp. 108°.

Das *Acetylderivat* wird mit Essigsäureanhydrid und Pyridin (5:4) hergestellt. Nach 5-stündigem Erhitzen auf 50° wird die Lösung auf Eiswasser gegossen. Es kristallisiert ein schwach gelbes Produkt aus, welches man nach gutem Waschen mit Wasser aus Methanol (Tierkohle) rein erhält. Ausbeute fast quantitativ. Farblose Kristalle. Schmp. 54°.

Zur Darstellung des *Benzylderivates* kocht man 12 g p-Oxyaceto-phenon, 8 ccm Benzylchlorid, in wenig trockenem Aceton gelöst, mit 12 g Pottasche 5 Stunden auf dem Wasserbad. Nun wird so lange Wasserdampf durch die Lösung geleitet, bis die ersten Kristalle im Destillat erscheinen. Der Rückstand wird ausgeäthert, mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und anschließend der Äther abdestilliert. Das erhaltene Produkt wird aus Alkohol und wenig Wasser einige Male umkristallisiert. Ausbeute an reinem p-Benzoxyacetophenon 16,5 g — 83%. Farblose dünne Blättchen. Schmp. 93°.

$C_{15}H_{14}O_2$ (226,26)	Ber.	C 79,62	H 6,24
	Gef.	» 79,49	» 6,27

4'-Oxyflavylium-chlorid. Die Lösung von 5g Salicylaldehyd und 5,6 g p-Oxyacetophenon in 30 ccm käufliche 100-proc. Ameisensäure wird auf 0° abgekühlt und unter Schutz gegen Luftfeuchtigkeit langsam mit trockenem HCl gesättigt. Die rote Lösung bleibt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zugabe von soviel abs. Äther, bis nichts mehr ausfällt, filtriert man ab und wäscht mit Äther nach. Das rohe 4'-Oxyflavylium-chlorid kristallisiert aus 6-proc. Salzsäure in schönen langen, orange-farbigen Nadeln aus. Zur Analyse trocknet man das Produkt zunächst an der Luft und dann noch 3 Tage im Exsikkator über Calciumchlorid/Natronkalk. Die Nadeln werden bei 135° schwarz. Ausbeute an reinem Chlorid, welches 4-mal aus verd. Salzsäure umkristallisiert wurde, 9,7 g = 79%.

$C_{15}H_{11}O_2Cl$ $2\,H_2O$ (294,4)	Ber.	C 61,23	H 5,10	Cl 12,01
	Gef.	» 61,73	» 5,07	» 11,92

[22]) H. Bablich und St. v. Kostanecki Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 233 (1896).
[23]) W. Feuerstein und A. Musculus, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 411 (1901).
[24]) D. Kästner, Diss. Marburg 1937.

Es löst sich in Alkohol mit oranger Farbe, welche bei Zugabe von einigen Tropfen Säure in Gelb übergeht und mit schwachem Alkali rot wird.

Kondensiert man den Salicylaldehyd mit der berechneten Menge p-Acetoxyacetophenon oder p-Benzoxyacetophenon, so erhält man ebenfalls das 4'-Oxyflavyliumchlorid. Die Ausbeuten sind bei diesen Kondensationen geringer.

4'-Acetoxyflavan (Acetat von II). 100 mg Platinoxyd werden in 20 ccm Methanol vorhydriert. Nach 20 Min. gibt man 1 g 4'-Oxyflavylium-chlorid zu. Die berechnete Menge Wasserstoff (150 ccm) ist in einer halben Stunde aufgenommen. Man unterbricht die Hydrierung, filtriert vom Platin ab und gibt in die schwach orange-farbige Lösung 5 ccm Pyridin. Das Ganze engt man i. V. ein. Den öligen Rückstand acetyliert man mit Essigsäureanhydrid und Pyridin 5 Stunden bei 50°. Man gießt das Reaktionsgemisch in Eiswasser, wobei das 4'-Acetoxyflavan ausfällt. Die schwach gelbe Masse filtriert man ab und wäscht sie mit Wasser gut nach, bis der Geruch nach Pyridin fast verschwunden ist. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Kristalle. Ausbeute 73% des eingesetzten 4'-Oxyflavyliumchlorids. Schmp. 111°.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268,30)	Ber.	C 76,10	H 6,01	$COCH_3$ 16,04
	Gef.	» 76,30	» 6,11	» 15,66

Die Kristalle sind in Äther leicht, in Methanol schwer und in Wasser fast unlöslich.

4'-Oxyflavan (II). Die Lösung von 0,5 g 4'-Acetoxyflavan in 20 ccm abs. Äthanol und 1,5 g bei 200° getrocknetem Kaliumacetat wird unter Stickstoff 7 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Dann wird der Alkohol i. V. abdestilliert und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die mit wenig Wasser gewaschene Ätherlösung hinterläßt ein schwach rotgefärbtes Öl. Es wird in 20 ccm Wasser und wenig Tierkohle kurze Zeit gekocht und die Lösung filtriert. Nach wenigen Stunden kristallisiert aus dem Filtrat das 4'-Oxyflavan aus. Ausbeute 64% des eingesetzten 4'-Acetoxyflavans und 46% des 4'-Oxyflavylium-chlorids. Farblose Nadeln, die sich an der Luft nach längerer Zeit orange färben. Schmp. 99°.

Das Produkt enthält Kristallwasser, das über Phosphorpentoxyd bei 80° i. V. abgegeben wird.

$C_{15}H_{14}O_2$ (226,26)	Ber.	C 79,62	H 6,24
	Gef.	» 79,91	» 6,27

Die Kristalle sind in den gewöhnlichen Lösungsmitteln außer Wasser und Petroläther leicht löslich und liefern mit Essigsäureanhydrid und Pyridin das oben beschriebene Acetat zurück.

Das 4'-Oxyflavan polymerisiert sich beim Kochen in verd. Salzsäure nur sehr langsam. Beim Abkühlen ist neben amorphen Polymerisationsprodukten noch unverändertes kristallines 4'-Oxyflavan vorhanden. Kocht man es in einer Mischung von 25-proc. Essigsäure mit einigen Tropfen konz. Salzsäure, so erhält man eine unlösliche gelbbraune amorphe Substanz.

7-Oxyflavylium-chlorid[25]). Käuflicher Resorcylaldehyd wird in Aceton gelöst und mit Benzol versetzt. Ein amorpher brauner Niederschlag wird abzentrifugiert und die Lösung i. V. eingedampft. Nach mehrmaliger Wiederholung ist der Resorcylaldehyd rein und kann aus Wasser umkristallisiert werden. Gelbe Nadeln. Schmp. 134—135°.

Die Lösung von 5 g Acetophenon und 5 g Resorcylaldehyd in 25 ccm wasserfreier Ameisensäure wird bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, über

[25]) C. Bülow und W. v. Sicherer, Ber. dtsch. Chem. Ges. **34**, 3895 (1901).

Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt und mit soviel abs. Äther versetzt, bis nichts mehr ausfällt. Das Rohprodukt kristallisiert man einige Male aus 5-proc. Salzsäure um. Ausbeute an reinem Produkt 84%. Es wird wie das 4'-Oxyflavylium-chlorid getrocknet. Orange Nadeln, die bei 152—153° schwarz werden und unter 300° nicht schmelzen.

$C_{15}H_{11}O_2Cl\ H_2O$ (276,4)	Ber.	C 65,10	H 4,70	Cl 12,83
	Gef.	» 65,01	» 4,89	» 12,68

Das Chlorid wird mit Säuren gelb, mit schwachem Alkali rot; mit starkem Alkali fällt ein brauner Niederschlag aus.

Werden zur Hydrierung von 1 g 7-Oxyflavylium-chlorid 0,5 g vorhydriertes Platinoxyd in 30 ccm Methanol verwendet, so ist nach 5 Min. das erste, nach weiteren 25 Min. das zweite Mol Wasserstoff aufgenommen. Wird beschleunigt aufgearbeitet und acetyliert, so erhält man aus Methanol mit Wasser amorphe Flocken, an denen alle Kristallisationsversuche vergeblich geblieben sind. Die Zusammensetzung weist auf ein Polymerisat des 7-Oxyflavans (XXI) hin.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268,30)	Ber.	C 76,10	H 6,01	$COCH_3$ 16,04
	Gef.	» 75,39	» 6,12	» 16,04

Um festzustellen, ob andere Derivate kristallisieren, wurde nach der Hydrierung mesyliert, benzyliert, benzoyliert und azobenzoyliert. Doch konnte in keinem dieser Fälle ein kristallines Produkt isoliert werden. Es muß also angenommen werden, daß sich das Produkt schon während der Hydrierung polymerisiert.

Führt man die Hydrierung mit weniger Katalysator (0,2 g PtO_2 auf 1,1 g Salz) aus, so dauert die Hydrierung etwa 3 Stunden. Nach der Aufarbeitung und Acetylierung erhält man ein rotes Öl, welches man am „kalten Finger" im Hochvacuum bei 145—150° (Bad) farblos erhält.

Gef.	C 72,29	H 6,35	$COCH_3$ 19,22

Der hohe Acetylgehalt deutet darauf hin, daß die Hydrierung unter Wasseraufnahme zum größten Teil zu dem Hydrochalkon und seinen Hydrierungsprodukten führt. Auch durch Chromatographie an einer Al_2O_3-Säule konnte kein einheitliches Produkt gefaßt werden.

Bei der Verseifung des im Hochvacuum gereinigten Öls mit Kaliumacetat und abs. Alkohol wird die Lösung während des Kochens (5 oder 2 Stunden) langsam rot. Nach dem Abdestillieren des Alkohols und Ausäthern des Rückstandes erhält man ein rotes amorphes, in den üblichen organischen Lösungsmitteln und in Wasser unlösliches Produkt, und ein farbloses Öl. Dieses Öl wird im Hochvacuum bei 160—170° destilliert, wonach es chromatographisch rein ist (R_f = 0,91)[25a]. Doch konnte es aus keinem Lösungsmittel kristallin erhalten werden. Nach der Analyse dürfte es das *α-Oxy-α-phenyl-γ-(2,4-dioxyphenyl)-propan* (XXII) sein.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244,27)	Ber.	C 73,75	H 6,57
	Gef.	» 73,96	» 6,42

Bei der acetylierenden Reduktion mit Zinkstaub, Eisessig und Essigsäureanhydrid wurde aus 7-Oxy-flavylium-chlorid ein amorphes Kondensat gewonnen (gef. C 75,8, H 5,4), das kein Acetyl enthielt und offenbar identisch ist mit einem auf ähnliche Weise von C. Bülow und W. v. Sicherer[25]) gewonnenen Produkt.

[25a]) In Butanol-Eisessig-Wasser 40:10:50 Vol.

7,4'-Dioxyflavylium-chlorid. Die Mischung von 2 g β-Resorcylaldehyd, 2 g p-Oxyacetophenon und 40 ccm käuflicher 100-proc. Ameisensäure wird bei 0° mit einem langsamen Strom von trockenem HCl gesättigt (Dauer etwa 1½—2 Stunden). Die dunkelrote Lösung wird nach 24 Stunden mit Äther versetzt. Hierbei fällt das Chlorid in fast quantitativer Ausbeute an. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Äther wird es zunächst aus Eisessig und dann aus 5-proc. Salzsäure umkristallisiert. Beim langsamen Auskristallisieren erhält man schöne rote Nadeln. Das reine Produkt wird an der Luft und weiter noch im Exsikkator über Calciumchlorid/Natronkalk getrocknet.

$C_{15}H_{11}O_3Cl + H_2O$ (292,4)	Ber.	C 61,56	H 4,44	Cl 12,11
	Gef.	» 61,66	» 4,65	» 11,57

Es löst sich in Methanol und Äthanol, wenig in Eisessig und 5-proc. Salzsäure, aber nicht in Äther. Mit schwachem Alkali zeigt es eine rotviolette, mit starkem Alkali eine karminrote Farbe.

7,4'-Diacetoxyflavan (Acetat von III). 100 mg Platinoxyd werden in 20 ccm Methanol vorhydriert. Nach ½ Stunde werden 500 mg 7,4'-Dioxyflavyliumchlorid zugegeben. Das erste Mol Wasserstoff wird innerhalb 10 Min. aufgenommen, das zweite in weiteren 45 Min. Das Filtrat wird mit einigen ccm Pyridin versetzt und nicht ganz bis zur Trockne eingedampft. Nun gibt man 3 ccm Essigsäureanhydrid zu und dampft bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit einer Mischung von Essigsäureanhydrid/Pyridin (5:4) bei 50° 3 Stunden acetyliert. Das gelbe Reaktionsgemisch gießt man in Eiswasser, worin sich nach einer Stunde ein gelber zäher Niederschlag absetzt. Das Produkt wird in Äthanol gelöst und mit Tierkohle gekocht. Nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank kristallisiert das 7,4'-Diacetoxyflavan in weißen Kristallen aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmilzt es bei 137°. Ausbeute 52%.

$C_{19}H_{18}O_5$ (326,33)	Ber.	C 69,92	H 5,56	$COCH_3$ 26,38
	Gef.	» 70,26	» 5,82	» 25,77

Leicht löslich in Eisessig und Äther, in Methanol und Äthanol wenig und in Wasser unlöslich.

7,4'-Dioxyflavan (III). Die Lösung von 0,5 g 7,4'-Diacetoxyflavan und 1,5 g trockenem Kaliumacetat in 20 ccm abs. Äthanol wird unter Stickstoff 7 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Der Alkohol wird i. V. abdestilliert und der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen. Nach dem Ausäthern und Abdestillieren des Äthers erhält man ein rotes Öl, welches kurz in 10 ccm Wasser erwärmt und von Ungelöstem abfiltriert wird. Aus diesem Filtrat kristallisiert nach kurzem Stehen das 7,4'-Dioxyflavan in großen farblosen Kristallen aus. Ausbeute 43% des Diacetats und 22% des Flavyliumsalzes. Schmp. 193—195°.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242,26)	Ber.	C 74,36	H 5,83
	Gef.	» 74,53	» 5,98

Das 7,4'-Dioxyflavan wird nach einigen Tagen an der Luft gelb-orange. Es ist in vielen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Beim Kochen mit verd. Säure zeigt sich nach wenigen Min. ein rotes Polymerisationsprodukt, welches auch bei längerem Kochen in Wasser erhalten wird. Läßt man III in sehr verd. Salzsäure ($P_H = 5$) stehen, so ist es nach 3 Tagen zu einem farblosen Produkt polymerisiert.

Zur Herstellung von Morinidin werden 10 g *ω,2,4-Trioxyacetophenon*[26]) mit der Mischung von 30 g Essigsäureanhydrid u. 25 g Pyridin versetzt und 24 Stunden im

[26]) P. Karrer und H. Biedermann, Helv. chim. Act. X, 441 (1927).

Brutschrank gelassen. Man gießt die Lösung in Eiswasser, wobei das Acetylderivat ausfällt. Nach dem Abfiltrieren wird es aus Methanol und Wasser einige Male umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 99°.

$C_{14}H_{14}O_7$ (294,25)	Ber.	C 57,14	H 4,80
	Gef.	» 57,05	» 5,15

3,5,7,2',4'-Pentaoxyflavylium-chlorid (Morinidin). In eine gegen Luftfeuchtigkeit geschützte Lösung von 2,94 g ω,2,4-Triacetoxyacetophenon und 1,54 g Phloroglucinaldehyd in 30 ccm käuflicher Ameisensäure wird bei 0° 3 Stunden lang HCl eingeleitet. Die Mischung bleibt 24 Stunden bei 20° stehen und wird unter Umrühren in Äther eingetragen. Das filtrierte rohe Morinidin wird unter Umrühren mit wenig Alkohol und einigen ccm 10-proc. Salzsäure auf dem Wasserbad 20 Min. gekocht. Nach 10-stündigem Stehen werden 0,6 g Morinidin erhalten. Rotbraune Kristalle.

Das Produkt ist identisch mit dem von R. Willstätter und O. Th. Schmidt[27]) auf anderem Wege mit besserer Ausbeute dargestellten Präparat.

Bei der Hydrierung mit nachfolgender Acetylierung wurden nur amorphe Produkte erhalten.

2,4'-Diacetoxychalkon (XVIII). Die Lösung von 2 g 4'-Oxyflavylium-chlorid in 12 ccm Pyridin wird tropfenweise unter Kühlung mit 15 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Die Mischung bleibt 12 Stunden bei 35° stehen und wird alsdann unter Umrühren in 240 ccm Eiswasser gegossen. Hierbei scheidet sich ein grünes Öl ab, das beim längeren Stehen fest wird. Es wird abfiltriert und so lange mit kaltem Wasser durchgeknetet, bis es nur noch wenig nach Pyridin riecht. Das Diacetat kristallisiert aus wenig Methanol (Tierkohle) in schönen farblosen Kristallen. Ausbeute 74% d. Th. Schmp. 94—95°.

$C_{19}H_{16}O_5$ (324,32)	Ber.	C 70,36	H 4,98	$COCH_3$ 26,52
	Gef.	» 70,49	» 4,97	» 26,23

Wenn bei 60° acetyliert und das Reaktionsprodukt längere Zeit mit Methanol aufgekocht wird, so werden in sehr geringer Menge Kristalle erhalten (Zers.p. 209°), deren Zusammensetzung zwischen $C_{16}H_{11}O_2 \cdot OCOCH_3$ und $C_{16}H_{13}O_2 \cdot OCOCH_3$ liegt. Offenbar ist es ein dimeres oder trimeres Produkt.

2,4'-Diacetoxyhydrochalkon. 2,4'-Diacetoxychalkon wird in Eisessig mit $Pd/BaSO_4$ hydriert bis etwas mehr als 1 H_2 aufgenommen sind. Farblose Kristalle aus Äthanol und Wasser. Ausbeute 45%. Schmp. 51°.

$C_{19}H_{18}O_5$ (326,33)	Ber.	C 69,92	H 5,56	$COCH_3$ 26,37
	Gef.	» 69,85	» 5,74	» 26,48

2,4-Diacetoxychalkon (XIX) kann auf gleichem Wege wie das 2,4'-Diacetoxychalkon durch Acetylierung des 7-Oxyflavylium-chlorids mit Essigsäureanhydrid und Pyridin dargestellt werden. Schwach gelbe Nadeln aus Methanol/Wasser. Ausbeute 81% d. Th. Schmp. 98°.

$C_{19}H_{16}O_5$ (324,32)	Ber.	C 70,36	H 4,98	$COCH_3$ 26,52
	Gef.	» 70,51	» 5,13	» 26,77

Bei der Hydrierung liefert das Produkt nur amorphe Stoffe. Mit Acetylchlorid/HCl wurde es in das 7-Oxy-flavyliumchlorid zurückverwandelt.

---

[27]) Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1945 (1924).

2,3-Dimethoxy-flaven-(3) (XVI). Löst man die Pseudobase (XV)[14] in heißem Methanol und gibt bis zur Trübung Wasser hinzu, so kristallisiert das 2,3-Dimethoxyflaven aus. Ausbeute fast quantitativ. Schmp. 116°.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268,30)	Ber.	C 76,10	H 6,01	OCH_3	23,13
	Gef.	» 76,16	» 6,13	»	23,05

Auf die gleiche Art läßt sich der Äthyläther darstellen. Schmp. 124°.

2-Acetoxy-3-methoxyflaven (XVII). Die Pseudobase oder das 3-Methoxyflaviumchlorid wird mit einer Mischung von Essigsäureanhydrid und Pyridin (5:4) versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird 3 Stunden auf 50° gehalten und dann noch weitere 12 Stunden im Brutschrank stehen gelassen. Nach dem Ausfällen mit Eiswasser kann man das Produkt aus Methanol umkristallisieren. Farblose Kristalle. Ausbeute fast quantitativ. Schmp. 78°.

$C_{18}H_{16}O_4$ (296,31)	Ber.	C 72,96	H 5,44	$COCH_3$	14,53	OCH_3	10,47
	Gef.	» 72,76	» 5,43	»	14,69	»	10,65

Mit Eisessig-HCl bildet sich das 3-Methoxyflavylium-chlorid zurück.

α-Acetoxy-α-phenyl-β-methoxy-γ-(2-oxyphenyl)-propan. Das 2-Acetoxy-3-methoxyflaven (XVII) wurde mit der Hälfte seines Gewichtes $Pd/BaSO_4$ in Eisessig hydriert. Innerhalb von 2 Stunden wurden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen, dann hört die Aufnahme auf.

Der Eisessig wird i. V. abdestilliert und der Rückstand im Vacuumexsiccator über KOH getrocknet. Nun wird er mit Petroläther (40—90°) unter Rückfluß gekocht, und wenn sich der größte Teil gelöst hat, abfiltriert. Nach längerem Stehen im Eisschrank scheiden sich farblose Kristalle ab. Sie werden aus Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute 26%. Schmp. 102°.

$C_{18}H_{20}O_4$ (300,34)	Ber.	C 71,98	H 6,71	$COCH_3$	14,33	OCH_3	10,30
	Gef.	» 71,68	» 6,72	»	14,13	»	10,31

Unterbricht man die Hydrierung nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff, so erhält man eine Mischung von Ausgangsmaterial und Hydrierungsprodukten.

α-Acetoxy-α-phenyl-β-methoxy-γ-(2-acetoxyphenyl)-propan (XX). Bei der Acetylierung des obigen Produktes erhält man farblose Kristalle, die sich aus Äthanol und Wasser umkristallisieren lassen. Schmp. 91°.

$C_{20}H_{22}O_5$ (342,38)	Ber.	C 70,16	H 6,48	$COCH_3$	25,15	OCH_3	9,07
	Gef.	» 70,51	» 6,51	»	25,16	»	9,14

Herrn Dr. H. Simon danken wir für die Ausführung der Analysen und Herrn Dr. G. Schuhmacher für die Aufnahme der Spektren.

Zur Konstitution des Alkaloids Delphinin
III. Mitteilung[1])

Von *Woldemar Schneider*

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg/Br.)

(Eingelaufen am 24. September 1954)

(Mit 5 Figuren im Text)

Zu den in den Anfängen der Alkaloidchemie entdeckten pflanzlichen Basen zählen einige Alkaloide aus der Familie der Ranunculaceen, speziell der Gattung Delphinium und Aconitum. Diese Pflanzenarten waren schon im Altertum und Mittelalter als starke Giftdrogen bekannt. Teils als Heilmittel teils als tödliche Gifte angewandt, zogen sie immer wieder die Aufmerksamkeit der Naturforscher auf sich. Die Delphinium- und Aconitum-Alkaloide gehören auch heute noch zu jenen Alkaloiden, über deren chemischen Bau nur sehr wenig bekannt ist.

Für Versuche zur weiteren Konstitutionsermittlung standen etwa 100 g amorphes Delphinin der Firma E. Merck*) zur Verfügung. In einer früheren Arbeit[1]) war zur Reinigung des Delphinins die von H. Brintzinger[2]) entwickelte Diasolyse herangezogen und beschrieben worden. Weitere Versuche in der Folgezeit zeigten jedoch, daß das Gelingen der Reinigungsoperation mit dieser Methode weitgehend von den Eigenschaften und der Zusammensetzung der verwendeten Gummimembranen abhängig ist. Trotz peinlicher Einhaltung der Versuchsbedingungen, besonders des p_H, stellte sich nur in einzelnen Fällen der erwartete Erfolg ein, so daß zunächst auf diese Reinigungsmethode verzichtet wurde, bis weitere Erfahrungen mit der Diasolyse durch Kautschukmembranen vorliegen, da auf anderem Wege die reine Base gewonnen werden konnte.

Das amorphe Delphinin wurde zunächst aus weinsaurer und nachfolgend aus schwefelsaurer Lösung mit Natriumbicarbonat ausgefällt und in absolutem Alkohol aufgenommen. Aus 10 g amorpher Base wurden auf diese Weise durchschnittlich 2,5 g kristallisiertes Delphinin vom Schmp. 198° gewonnen.

[1]) 1. Mitt. W. Schneider, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **283**, 86 (1950); 2. Mitt. ebenda **283**, 281 (1950).

*) Der Firma E. Merck, Darmstadt, danke ich an dieser Stelle für die Überlassung des wertvollen Materials.

[2]) Kolloid-Z. **79**, 324 (1937); Ber. dtsch. chem. Ges. **81**, 293 (1948).

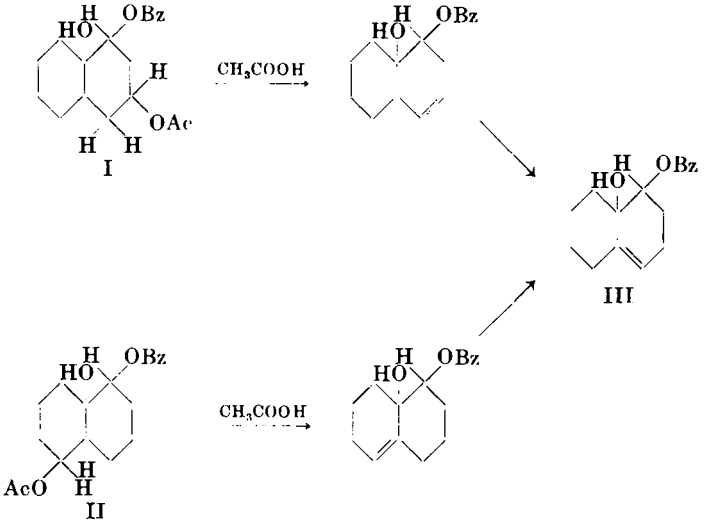
I. Über die freie und die beiden veresterten OH-Gruppen

Im Molekül des Delphinin läßt sich eine frei vorliegende OH-Gruppe durch Acylierung nachweisen. Ihrer Natur nach muß dieses Hydroxyl alkoholischen Charakter haben, einerseits wegen der Fällbarkeit der Base aus ihren Salzen mit Natriumhydroxyd, andererseits reagiert die OH-Gruppe weder mit Diazomethan noch mit Dimethylsulfat. Vom gleichen Charakter sind ebenfalls die durch Acetyl- und Benzoylgruppen verschlossenen beiden OH-Gruppen im Delphinin, wie W. Schneider[1]) bei der Untersuchung des Alkamins des Delphinins gefunden hatte. W. A. Jacobs und Y. Sato[3]) nehmen auf Grund ihrer Abbauversuche mit Chromsäure an, daß es sich bei der freien OH-Gruppe um eine tertiäre handelt, während der Benzoylrest ein sec. Hydroxyl verschließt. Diese Oxydationsversuche wurden in der Pyro- bzw. Isopyro-Reihe des Oxodelphinins durchgeführt. Durch die Abspaltung von Essigsäure bei der Pyrolyse wird sowohl im Delphinin selbst als auch in seinem Oxoderivat eine Doppelbindung eingeführt, die sich glatt hydrieren läßt. Die acetylierte OH-Gruppe muß, wie die weiteren Untersuchungen über die Natur der entacylierten OH-Gruppen zeigen, ebenfalls secundärer Natur sein, zumal die pyrolytische Abspaltung des O-Acetylrestes auch dann eintritt, wenn die freie OH-Gruppe acyliert ist.

Die den Essigsäurerest tragende Hydroxylgruppe muß entweder im gleichen Ring, der die O-Benzoylgruppe trägt, zumindest aber im Nachbarring stehen. Es wäre zu erwarten, daß die bei der Pyrolyse entstehende Doppelbindung erst durch ihren lockernden Einfluß die Oxydation der tertiären OH-Gruppe zu einer Carbonyl-Gruppe und des entbenzoylierten secundären Hydroxyls zu einer Carboxylgruppe ermöglicht. Die Oxydation mit Chromsäure gelingt jedoch auch dann, wenn die durch die Pyrolyse eingeführte Doppelbindung hydriert ist, d. h. mit Dihydro-isopyro-oxodelphonin. Diese Verbindung unterscheidet sich aber vom Oxodelphonin nur durch den Ersatz derjenigen OH-Gruppe durch Wasserstoff, die mit Essigsäure verestert ist. Es kann also die durch die Abspaltung des O-Acetylrestes entstehende Doppelbindung in den Pyro-Derivaten allein nicht die Ursache für die glatt verlaufende Oxydation der verbliebenen secundären und tertiären OH-Gruppen unter Bildung einer Ketocarbonsäure sein. Die OH-Gruppe des Acetylrestes muß folglich im ursächlichen Zusammenhang mit der Ermöglichung dieses Reaktionsablaufs stehen. Als Arbeitshypothese kann daher

[3]) J. biol. Chemistry **180**, 479 (1949).

die Stellung der 3 OH-Gruppen zu einander wie folgt angenommen werden, wobei der Formulierung I der Vorzug zu geben ist:

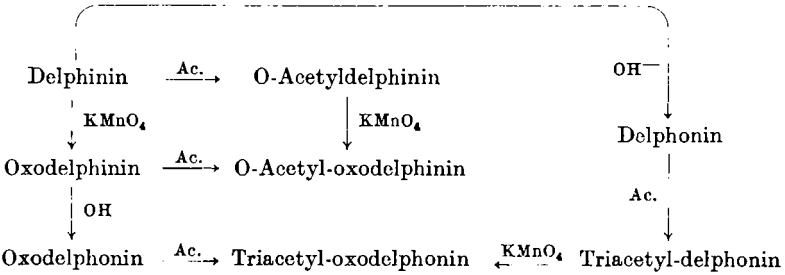


Die Isomerisierung der Pyro-oxoderivate verläuft leicht unter Einwirkung von methanolischer Salzsäure. Zur Klärung der Frage nach der Stellung der drei OH-Gruppen zueinander im Delphinin erschien es wichtig, die Isomerisierung der Pyroderivate näher zu untersuchen und ihre Grenzen abzustecken. W. A. Jacobs und Y. Sato[3]) hatten versucht, durch Vergleich der Ketosäuren, welche sie einerseits in der Isopyro-Reihe andererseits in der Pyro-Reihe erhielten, Rückschlüsse auf den Isomerisierungsmechanismus zu ziehen. Die beiden erhaltenen Ketosäuren unterschieden sich im Schmelzpunkt, sonst aber verliefen die Oxydationen mit CrO_3/Eisessig völlig parallel. Eine weitere Möglichkeit zur Klärung dieser Frage schien darin zu liegen, das Dihydro-pyro-oxodelphonin, welches bisher nicht kristallin erhalten werden konnte und die Vorstufe für die Ketosäure in der Pyro-Reihe ist, direkt aus Pyro-oxodelphonin zu gewinnen. Durch die vorherige Verseifung der Benzoylgruppe im Pyro-oxodelphinin und der anschließenden Hydrierung zum Dihydroderivat ist bei dem erwiesenen Zusammenspiel der in diesem Teil des Gesamtmoleküls lokalisierten OH-Gruppen und Doppelbindung eine weitere Vergleichsmöglichkeit der resultierenden Ketosäuren gegeben. Als Ausgangsmaterial diente das Pyro-oxodelphinin. Durch Verseifung mit methanolischer Natronlauge wurde das nicht kristallisierende Pyro-oxodelphonin erhalten. Dieses nahm

bei der Hydrierung wie erwartet 1 Mol Wasserstoff auf. W. A. Jacobs und Y. Sato[3]) hatten durch Verseifung des Oktahydro-pyro-oxodelphinins, in dem auch der Benzolkern hydriert ist, das Dihydro-pyro-oxodelphonin nicht kristallin erhalten können. Auch das durch Hydrierung des Pyro-oxodelphonins erhaltene Dihydroderivat konnte nur als schaumiges Harz gewonnen werden. Es lieferte bei der Chromsäureoxydation die gleiche Ketosäure vom Schmp. 131—136°, wie sie, ausgehend vom Oktahydroderivat, gewonnen wird. Somit kann auch auf diese Weise nicht entschieden werden, worin die eigentliche Isomerisierung der Pyro-Derivate zu den Isopyro-Derivaten besteht.

Es erschien von Interesse im Hinblick auf die Bildungsweise und die Struktur des Oxodelphinins bzw. Oxodelphonins, ob bei der Permanganatoxydation die Hydroxylgruppen in die Oxydation einbezogen werden, oder ob darüber hinaus neue OH-Gruppen eingeführt werden, da, wie im nächsten Teil ausgeführt wird, die Zusammensetzung der Oxoderivate überprüft werden mußte. Diese Frage konnte auf folgendem Weg entschieden werden.

Delphinin liefert bei der Acetylierung ein Monoacetylderivat, das O-Acetyldelphinin. Dieses läßt sich durch Permanganat zum O-Acetyl-oxodelphinin oxydieren. Die gleiche Verbindung entsteht bei der Acetylierung des Oxodelphinins. Das durch Verseifung des Oxodelphinins gebildete Oxodelphonin liefert bei der Acetylierung das zu erwartende Triacetyl-oxodelphonin, welches seinerseits mit dem Triacetyl-oxoderivat identisch ist, das durch Oxydation des von W. Schneider[1]) beschriebenen Triacetyl-delphonin erhalten wird.



Durch die Identität sowohl der beiden O-Acetyl-oxodelphinine als auch der zwei Triacetyl-oxodelphonine ist erwiesen, daß die OH-Gruppen in sämtlichen Derivaten die gleichen Funktionen haben und nicht in die oxydativen Umwandlungen durch Permanganat einbezogen werden.

Die Oxydation des Delphinins mit Kaliumpermanganat, über die im folgenden berichtet wird, verläuft unter Bildung analoger Ver-

bindungen, wie sie bei der Oxydation der Aconitine erhalten werden[4]), jedoch mit der Einschränkung, daß durch den Mehrgehalt der Aconitine an unveresterten OH-Gruppen gegenüber dem Delphinin die Verhältnisse teilweise abweichende sind.

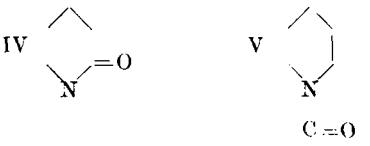
II. Zur Struktur des Oxodelphinins

Bei der Oxydation des Delphinins mit Permanganat entsteht, wie zuerst O. Keller[5]) gezeigt hatte, eine Verbindung, die keine basischen Eigenschaften mehr besitzt. Die von W. A. Jacobs und L. C. Craig[6]) aus dem Oxydationsgemisch isolierten beiden isomeren Oxodelphinine unterscheiden sich nicht nur in der optischen Drehung, sondern auch hinsichtlich der Atomgruppierung am Stickstoff[7]). Das α-Isomere ist N-Alkyl-frei, während das β-Isomere noch die Methylimid-Gruppe enthält. Die genannten Autoren erteilen dem Oxodelphinin die Formel $C_{33}H_{43}O_{10}N$, was bedeutet, daß bei der Oxydation kein C-Atom verlorengegangen ist. Der Verlust der Basizität ist nur so zu erklären, daß eine zum Stickstoff α-ständige CH_2-Gruppe zu $>C=O$ oxydiert wird. Der resultierende, nicht basische Körper muß also den Charakter eines Säureamids oder eines Laktams haben. W. A. Jacobs und Ch. F. Huebner[7]) diskutieren die Möglichkeit, daß die im Delphinin vorhandene Methylimidgruppe bei der Oxydation so verändert wird, daß sie der Bestimmung als N-CH_3-Gruppe entgeht[8]). Die Methylimidgruppe könnte aber auch in Wirklichkeit eine größere N-ständige Gruppe sein. Diese Interpretation hat aber wenig Wahrscheinlichkeit für sich, da die Bildung von Methylamin bei der Alkalischmelze und von Methyljodid bei der N-Alkyl-Bestimmung nur schlecht auf dieser Grundlage gedeutet werden kann. Es wäre dann weiterhin die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß die N-Alkyl-Gruppe als größeres Bindeglied zwischen einem N-haltigen und einem N-freien Molekülteil fungiert und die Stelle der Oxydation ist. Wenn W. A. Jacobs und L. C. Craig[6]) ihre Oxydationspunkte als C_{33}-Derivate formulieren, muß zwangsläufig eine Wanderung der N-ständigen CH_3-Gruppe unter den Bedingungen der Oxydation in Betracht gezogen werden. Im α-Oxodelphinin müßte dann eine C-ständige Methylgruppe nachweisbar werden, und damit würde die Formel für das Oxodelphinin als C_{33}-Derivat eine Stützung erfahren.

---

[4]) K. Tamura, Liebigs Ann. Chem. **533**, 183 (1938).
[5]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **263**, 274 (1925).
[6]) J. biol. Chemistry **128**, 431 (1939).
[7]) J. biol. Chemistry **170**, 209 (1947).
[8]) E. Späth, F. Galinowsky, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2201 (1931); M. Kohn, A. Ostersetzer, Mh. Chem. **32**, 905 (1911); J. Herzig, H. Lieb, Mh. Chem. **39**, 285 (1918); E. Späth, Mh. Chem. **40**, 29 (1919).

Der Stickstoff des Delphinins ist, wie W. Schneider[1]) durch schonende Zinkstaubdestillation im Vakuum und Isolierung von Piperidin zeigen konnte, in einem 6-gliedrigen Ring gebunden. Die durch die Oxydation in α-Stellung zum Stickstoff gebildete Carbonylgruppe könnte demnach entweder gleichfalls im Ring stehen, was bedeuten würde, daß bei der Oxydation der N-haltige Heterocyclus in ein 6-gliedriges Laktam übergeht (Formel IV), oder aber die Oxydation greift gleichfalls α-ständig zum Stickstoff in der Seitenkette an, wenn man eine größere Gruppe am Stickstoff annimmt (Formel V).



Unter Zugrundelegung der Formulierung IV wäre, da das α-Oxodelphinin keine N-CH_3-Gruppe mehr trägt, die Formel $C_{33}H_{43}O_{10}N$ nur unter Annahme der Methylwanderung an Kohlenstoff zu erklären. Andererseits könnte aber die im Delphinin N-ständige Methylgruppe auch oxydativ entfernt werden. Dann kann aber Oxodelphinin kein C_{33}-Derivat sein.

Zur Klärung dieser grundlegenden Frage nach Zusammensetzung und Struktur des Oxodelphinins wurde zunächst der Oxydationsverlauf näher untersucht. Das von Jacobs und Craig[6]) beschriebene β-Oxodelphinin konnte bei der Aufarbeitung des Oxydationsgemisches durch fraktioniertes Kristallisieren nicht aufgefunden werden. Auch im Chromatogramm erwies sich das Oxydationsprodukt einheitlich. Sämtliche Fraktionen des Eluates ergaben übereinstimmend N-Alkyl-freies Oxodelphinin vom Schmp. 221 bis 224°. Es wäre denkbar, da beim Studium der Oxydationsbedingungen beobachtet wurde, daß weiterer Zusatz von Kaliumpermanganat die Ausbeute an Oxodelphinin erhöht, daß das von Jacobs und Craig beschriebene β-Oxodelphinin eine Zwischenstufe bei der Oxydation zum N-Methyl-freien Oxodelphinin darstellt.

Wie H. Schulze[9]) und Carr[10]) am Aconitin und Aconin zeigen konnten, liefern beide Verbindungen bei der Permanganatoxydation neben den Oxoderivaten Acetaldehyd, welcher der N-C_2H_5-Gruppe entstammt. Dementsprechend liefert Mesaconitin, welches ebenso wie Delphinin eine Methylimidgruppe enthält, nach R. Majima und

[9]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **244**, 193 (1906).

[10]) J. chem. Soc. [London] **101**, 2241 (1912).

K. Tamura[11]) bei der Oxydation Formaldehyd. In völliger Analogie dazu ließ sich bei der Oxydation des Delphinins mit wäßriger 2-proc. $KMnO_4$-Lösung in Schwefelsäure Formaldehyd als Dismedon-Derivat nachweisen. In jüngster Zeit konnte nach Abschluß dieser Untersuchungen M. Ss. Rabinowitsch[12]) zeigen, daß beim oxydativen Abbau des aus Delphinium elatum isolierten Alkaloids Eldelin ebenfalls Formaldehyd aus der in der Base nachgewiesenen N-CH_3-Gruppe entsteht.

Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, daß bei durchgreifender Oxydation ein einheitliches Oxodelphinin entsteht und daß dieses kein C_{33}-Derivat sein kann, da die Bildung der Oxoverbindung unter Verlust eines C-Atoms verläuft.

Eine weitere Stützung erfährt dieser Befund durch die Bestimmung C-ständiger Methylgruppen nach R. Kuhn und H. Roth[13]). Hierbei liefern Oxodelphinin wie auch Delphinin 2 Mol flüchtige Säuren, die auf die O-Acetyl- und O-Benzoylgruppen entfallen. Damit wird im Delphinin die Anwesenheit, im Oxodelphinin die Entstehung einer C-CH_3-Gruppe ausgeschlossen. Die Zerewitinoff-Bestimmung ergab für Oxodelphinin 2 aktive H-Atome gegenüber nur einem im Delphinin. Letzteres entfällt auf die freie OH-Gruppe im Stammalkaloid, während

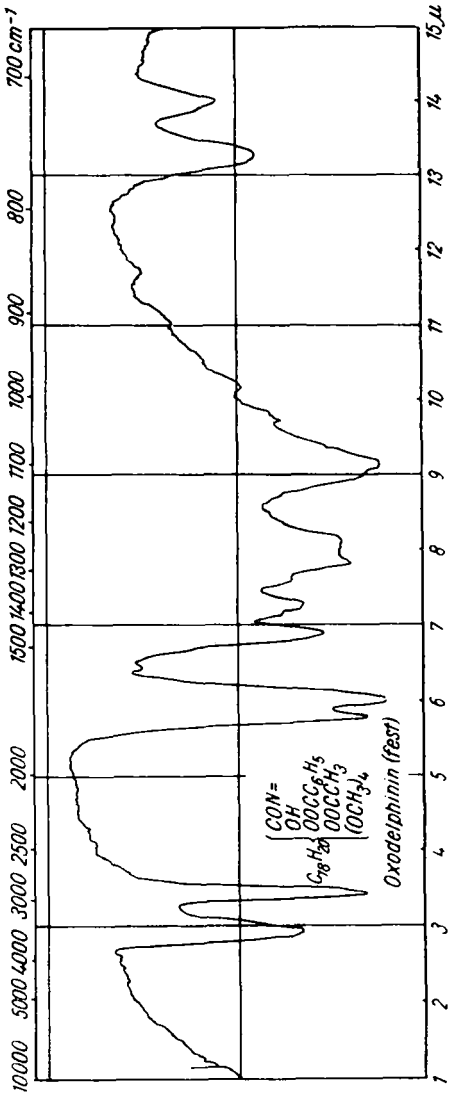


Fig. 1. Oxodelphinin, in KBr gepreßt.

[11]) Liebigs Ann. Chem. **526**, 116 (1936).

[12]) J. allg. Chem. **22**, (84) 1702 (1952).

[13]) Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 1274 (1933).

im Oxodelphinin das zusätzliche aktive H-Atom einer >NH-Gruppe zugeordnet werden muß.

Besonders eindrucksvoll unterbauen die zur Klärung der Konstitution des Delphinins und Oxodelphinins herangezogenen UR-Spektren*) die bisherigen Befunde. Auf Grund der Lage der CO-Frequenzen in Carbonylverbindungen kann entschieden werden, ob die durch Oxydation in das Delphinin eingeführte CO-Gruppe nach Formel IV in einem Laktamring steht oder aber nach Formel V als N-Acyl-Gruppe vorliegt. Das Spektrum des Oxodelphinins (Fig. 1) zeigt in der Gegend von 5,7—6,0 μ zwei intensive Banden, die in dem in CCl_4 aufgenommenen Spektrum (Fig. 2) als scharfe Banden bei 5,78 und 5,98 μ hervortreten. Das Spektrum des Delphinins (Fig. 3) zeigt bei 5,78 μ eine Bande gleich starker Intensität, welche den beiden Estercarbonylen der O-Acetyl- und O-Benzoylgruppe zuzuordnen ist. Die Bande bei 5,98 μ im Spektrum des Oxodelphinins ist die einer >N-C- Gruppe.

Beobachtungen geht einwandfrei hervor, daß auf Grund der bis auf 0,01 μ übe einstimmenden Lagen der CO-Frequenzen des Oxodelphinins einerseits und des α-Piperidons andererseits das Oxydationsprodukt des Delphinins die Teilstruktur IV, also die eines sechsgliedrigen Laktams haben muß. Die Betrachtung der Spektren des Delphinins (Fig. 3) und des Oxodelphinins (Fig. 1) lehrt weiterhin, daß die Benzolbanden des Delphinins bei 6,22 und 6,29 μ im Spektrum der Oxoverbindung nur noch als schwache Schultern bei 6,11 und 6,27 μ in der starken CO-Bande von 5,99 μ auftreten. Die Bande bei 2,80 μ im Spektrum des Delphinins rührt von der unassoziierten freien OH-Gruppe her, während die Bande bei 2,83 μ im Spektrum des Oxodelphinins (Fig. 2) der >NH-Gruppe zugeordnet werden kann. Das in Lösung aufgenommene Spektrum des Oxodelphinins (Fig. 2) schließt gleichzeitig eine innermolekulare Assoziation über den Wasserstoff der >NH- bzw. OH-Gruppe zu einer Carbonylgruppe der Laktam- oder Estergruppen aus, was von großer Bedeutung für die Ermittlung der Stellung dieser funktionellen Gruppen im Gesamtmolekül ist.

Nachdem im Oxodelphinin die Struktur eines 6-gliedrigen Laktams erkannt und bewiesen ist, muß zwangsläufig die Formel des Oxodelphinins durch den Verlust der aboxydierten N-ständigen CH_3-Gruppe um ein C-Atom und

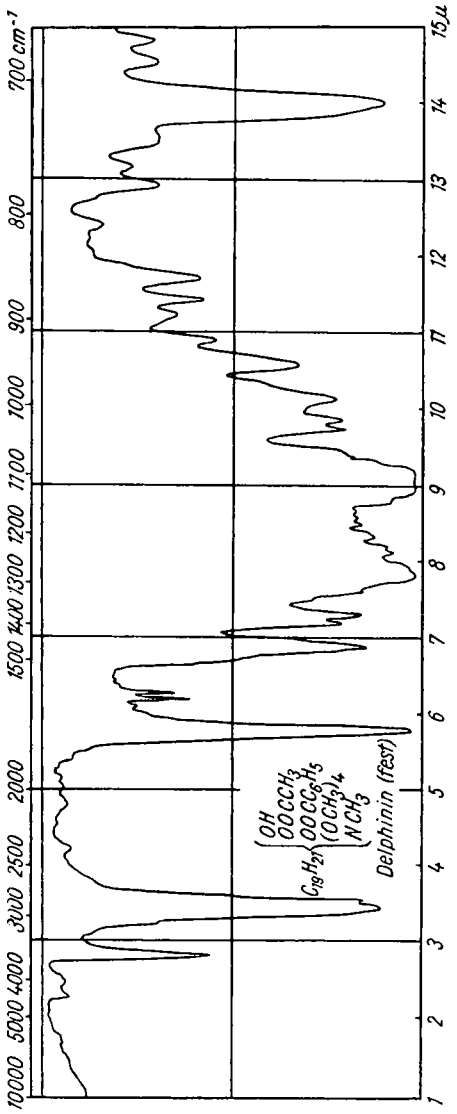


Fig. 3. Delphinin, zwischen NaCl-Platten geschmolzen.

zwei H-Atome ärmer sein als die von W. A. Jacobs und L. C. Craig angegebene Zusammensetzung, so daß sich die Formel des Oxodelphinins wie folgt auflösen läßt:

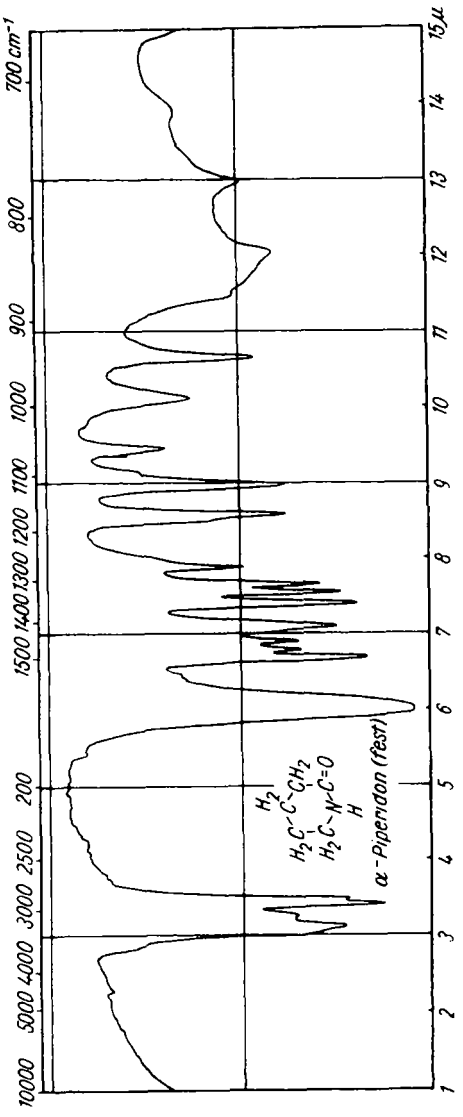


Fig. 4. α-Piperidon, zwischen NaCl-Platten geschmolzen.

$$C_{32}H_{41}O_{10}N = C_{18}H_{19}\begin{cases}\text{---NH}\\ \text{—C=O}\\ OOCC_6H_5\\ OOCCH_3\\ OH\\ (OCH_3)_4\end{cases}$$

Damit findet die früher gemachte Beobachtung[1]) bei der schonenden Zinkstaubdestillation ihre Bestätigung, daß nämlich der Stickstoff im Delphinin in einem 6-gliedrigen Ring gebunden ist.

III. Untersuchungen am Laktamring des Oxodelphinins

Die im Oxodelphinin nachgewiesene α-Piperidonstruktur legte Versuche nahe, die Laktamgruppe hydrolytisch aufzuspalten. O. Keller[5]) hatte beim Kochen seines Oxydationsproduktes „X214" mit alkoholischer Kalilauge beobachtet, daß pro Mol Oxodelphinin 3 Mol Alkali verbraucht werden, von denen je 1 Mol auf die Benzoylgruppe und auf die damals noch nicht erkannte Acetylgruppe entfallen. Es gelang jedoch nicht, das Hydrolysenprodukt rein zu fassen. Zunächst wurde versucht, Oxodelphinin im Rohr mit Wasser aufzuspalten. Dabei werden lediglich die beiden Acyl-Gruppen unter Bildung von Oxodelphonin verseift, das von Jacobs und

Craig durch Verseifung von Oxodelphinin mit methanolischer Natronlauge als nicht kristall. Harz gewonnen worden war. Die gleiche Verbindung entsteht aber bei der Oxydation des Delphonins mit Permanganat. Es wurde daher versucht, auf diesem Weg zum krist. Oxophonin zu kommen. Indessen resultierte auch bei der Oxydation des Delphonins nur ein schwach gelbes, harziges Produkt, dessen Chromatographie an Al_2O_3 einen einheitlichen, aber gleichfalls amorphen Körper ergab. Da die Verbindung sich im Chromatogramm als einheitlich erwies, wurde das UR-Spektrum aufgenommen.

Auf Grund der beim Oxodelphinin gemachten Beobachtungen war zu erwarten, daß in der Gegend von 6 μ die Carbonylbande des Laktams auftritt. Das aufgenommene Spektrum zeigt in der Tat eine recht kräftige Bande bei 6,07 μ. Überraschend ist jedoch, daß zusätzlich zu dieser Laktamcarbonyl-Bande eine weitere Carbonylbande bei 5,78 μ auftritt, die dem Estercarbonyl, wie der Vergleich mit dem Spektrum des Oxodelphinins zeigt, zuzuordnen ist. Dieser Befund warum so überraschender, da bei der Herstellung des Oxodelphonins von Delphonin mit dem Schmp. 78° ausgegangen worden war, wie es Jacobs und Craig sowie W. Schneider übereinstimmend beschrieben haben. Durch diesen Befund wurde es notwendig, das Alkamindes Delphinins in dieser Richtung zu überprüfen. Je-

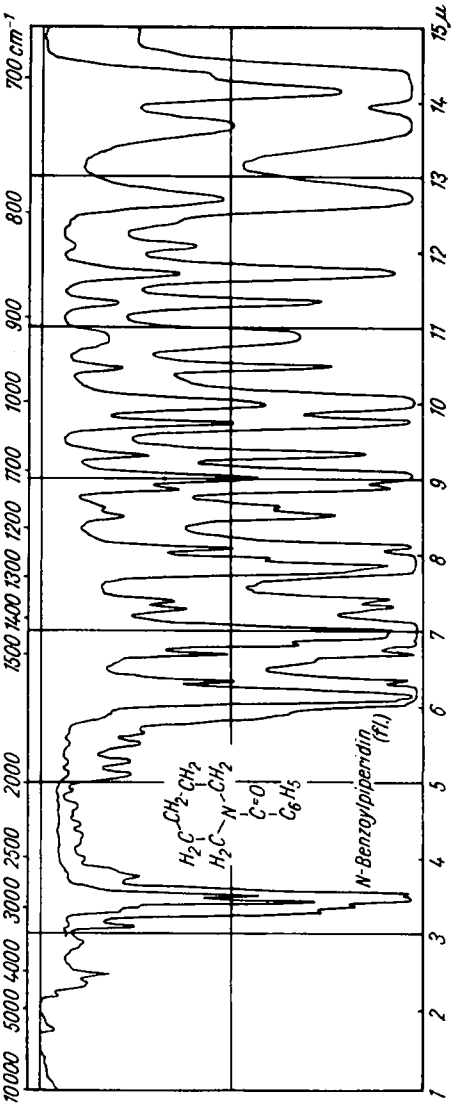


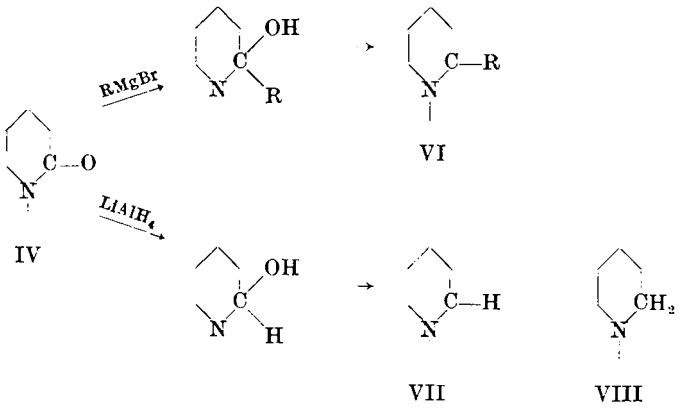
Fig. 5. N-Benzoylpiperidin, zwischen NaCl-Platten geschmolzen.

doch soll zunächst über die weiteren Versuche am Oxodelphinin berichtet werden.

Da durch Erhitzen mit Wasser keine Öffnung des Laktamringes zu erreichen war, andererseits aber die Verseifung mit alkoholischer Kalilauge unter Bildung einer sauren Gruppe verläuft, wurde versucht, durch Kochen von Oxodelphinin mit amylalkoholischer Kalilauge die Laktamgruppe zu verseifen und die gesuchte ringoffene Iminosäure zu gewinnen. Beim Erwärmen des Oxodelphinins mit der für drei Äquivalente berechneten, doppelten Menge Kaliumhydroxyd im Amylalkohol resultierte jedoch gleichfalls Oxodelphonin. Ebensowenig befriedigend verliefen Spaltungsversuche mit Mineralsäure im Rohr bei steigenden Temperaturen (maximal 150°).

Da die beschriebenen hydrolytischen Methoden zur Ringöffnung im Oxodelphinin bis auf die intermediäre Bildung von Oxodelphonin zu keinem befriedigenden Ergebnis führten, wurde die Einwirkung von Grignardverbindungen und die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid untersucht.

Für die Reaktionsweise von Oxodelphinin (IV) mit Grignardverbindungen und Lithiumaluminiumhydrid eröffneten sich folgende Möglichkeiten.



Es waren mit Grignardverbindungen die entsprechenden Alkyl- bzw. Aryl-dehydro-nor-delphinine (VI), mit $LiAlH_4$ entweder Dehydro-nordelphinin (VII) oder Nor-delphinin (VIII) zu erwarten. Bei den Umsetzungen mit $LiAlH_4$ war aber gleichzeitig neben dem Angriff am Laktamcarbonyl noch mit der reduktiven Abspaltung der O-Acetyl- und O-Benzoylgruppe unter Freisetzung der OH-Gruppen zu rechnen, so daß im Endeffekt die im N-haltigen Ring reduzierten Derivate des Delphonins resultieren würden. Mit Äthylmagnesiumbromid setzten sich sowohl Oxodelphinin als auch

Oxodelphonin zu den entsprechenden Äthyldehydrobasen VI um, die sich gegen Permanganat als stark ungesättigt erwiesen. Beide Verbindungen konnten weder als Basen noch als Salze kristallin erhalten werden. Bei der katalytischen Hydrierung wurden von den beiden Dehydrobasen 1 bzw. 4 Mol Wasserstoff aufgenommen. Jedoch erwiesen sich die hydrierten Basen als nicht kristallisierbare Öle. Die Entacylierung des Äthyl-dehydro-nor-delphinins lieferte das gleiche Äthyl-dehydro-nor-delphonin, wie es durch Grignardierung des durch Oxydation von Delphonin erhaltenen Oxodelphonins entsteht. Bei Anwendung eines Überschusses an Phenylmagnesiumbromid konnte aus Oxodelphinin eine kleine Menge einer basischen, gleichfalls nicht kristallisierbaren Substanz gewonnen werden. Sie erwies sich im Chromatogramm als einheitlich. Die Elementaranalyse ergab Werte, die auf die Formel $C_{23}H_{31}O_8N$ passen.

Desgleichen konnte Oxodelphinin mit $LiAlH_4$ in Reaktion gebracht werden. Es werden hier, wie auch beim Delphinin die O-Acetyl und die O-Benzoylgruppe unter Bildung von zwei freien alkoholischen Gruppen und Reduktion der Säuren zu Äthyl- bzw. Benzylalkohol abgespalten. Darüber hinaus wird die Carbonylgruppe des Laktamringes zur Methylengruppe reduziert (VIII). Das resultierende Nor-delphonin zeigte die erwarteten Eigenschaften. Es erwies sich gegen Permanganat gesättigt, ließ sich dem Reaktionsgemisch aus alkalischer Lösung entziehen, hatte also basische Eigenschaften, war löslich in verdünnten Säuren und gab bei der Methylierung mit Methyljodid Delphonin vom Schmp. 78°.

Beschreibung der Versuche

Reindarstellung des Delphinins

5 g amorphes Basengemisch werden mit 3 g Weinsäure in 500 ccm Wasser auf der Maschine geschüttelt. Die opaleszierend getrübte, schwach gelbe Lösung wird von ungelöst gebliebenen, gelbbraunen, harzigen Bestandteilen abfiltriert und mit wenig Aktivkohle über Nacht geklärt. Nach Filtration wird die Lösung 18 Stunden mit Äther/Petroläther perforiert, danach mit festem Natriumbicarbonat alkalisiert und mit Äther im Perforator erschöpft. Dabei scheiden sich beträchtliche Mengen ätherunlöslicher Harze ab. Dem eingeengten Ätherperforat wird das Delphinin mit verd. Schwefelsäure entzogen. Der saure Auszug wird mit Chloroform erschöpfend extrahiert und mit wenig Aktivkohle 24 Stunden stehen gelassen. Nach Zusatz von Natriumbicarbonat fällt die Base in weißen Flocken aus, die mit Äther aufgenommen werden. Nach dem Waschen und Trocknen der Ätherlösung mit geglühtem Natriumsulfat hinterbleibt beim Abdampfen des Lösungsmittels ein zähes, schwach gelbliches Öl, das nach dem Aufnehmen in abs. Alkohol zu kräftigen, farblosen Platten auskristallisiert. Nach 2-maligem Umkristallisieren schmelzen die Kristalle bei 198°. Ausbeute 1,2 g.

UR-Spektrum: Fig. 3.

Für 2 $CH_3(C)$ ber. 5,01; gef. 5,02, 4,93.

Für 1 akt. H-Atom ber. 0,17; gef. 0,17; 0,18.

Die mit Äther erschöpften Lösungen geben nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure ebenso wie die sauren Lösungen der abgeschiedenen, ätherunlöslichen Harze mit Alkaloidreagenzien Fällungen. Diese Lösungen enthalten die Nebenalkaloide.

Pyro-oxodelphinin, $C_{30}H_{37}O_8N$

1,2 g Oxodelphinin werden in einem schwer schmelzbaren Rohr in ein Metallbad von 200° eingetaucht und die Temperatur des Bades sofort auf 245° gebracht. Unter Rühren mit einem Spatel wird das Erhitzen bei 245° 15—20 Min. fortgesetzt, wobei intensiver Geruch nach Essigsäure auftritt und die Schmelze anfängt, durchzukristallisieren. Dies ist ein Zeichen dafür, daß die Pyrolyse beendet ist. Der erkaltete Kristallbrei wird in Chloroform gelöst und die Lösung zunächst mit verd. Sodalösung und dann anschließend mit Wasser gewaschen und schließlich mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein farbloses Öl, das in Methanol aufgenommen wird. Beim freiwilligen Verdunsten scheiden sich nach kurzer Zeit kleine flache Prismen ab, welche lösungsmittelhaltig sind. Schmp. nach dem Trocknen i. V. über P_2O_5 248—251°. Ausbeute 650 mg. $[\alpha]_D^{20^0} = +169°$ (C = 0,68 in 95% CH_3OH).

Es empfiehlt sich, keine größeren Ansätze als 1—2 g zu pyrolysieren, da sonst das Pyro-oxodelphinin noch unverändertes Ausgangsmaterial enthält, von dem es nur schwer zu trennen ist.

Pyro-oxodelphonin, $C_{23}H_{33}O_7N$

900 mg Pyro-oxodelphinin werden in einer Mischung von 25 ccm Methylalkohol und 4,5 ccm 10-proc. NaOH gelöst und 1½ Stunden unter Rückfluß verseift. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Schwefelsäure kongosauer gemacht und mit Äther die freigewordene Benzoesäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird sorgfältig mit verd. Natronlauge gegen Phenolphthalein neutralisiert und i. V. zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende Harz samt Na_2SO_4 wird im Soxhlet mit abs. Alkohol extrahiert. Die Extraktionslösung gibt nach dem Einengen 485 mg schwach gelbes Harz. Die Substanz zersetzt sich bei der Sublimation im Hochvakuum. Schmp. 123—126°.

Dihydro-pyro-oxodelphonin, $C_{23}H_{35}O_7N$

200 mg Pyro-oxodelphonin werden in Eisessig mit 50 mg PtO_2 als Katalysator hydriert. Innerhalb 40 Min. wird 1 Mol H_2 aufgenommen. Die Lösung, i. V. eingeengt, hinterläßt ein farbloses Öl, das beim Stehen über Schwefelsäure zu einem spröden Harz ohne scharfen Schmp. erstarrt.

Die Verbindung konnte in Übereinstimmung mit den Angaben von W. A. Jacobs und Y. Sato[3]), die die gleiche Substanz auf anderem Wege gewonnen haben, nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Oxydation von Dihydro-pyro-oxodelphonin zur Dihydroketosäure $C_{23}H_{34}O_8N$

150 mg Dihydro-pyro-oxodelphonin werden in 4 ccm Eisessig und 0,5 ccm Wasser gelöst und mit 0,5 ccm Kilianischer Mischung bei Zimmertemperatur oxydiert. Nach 45 Min. wird das Reaktionsgemisch mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Nach dem Waschen und Trocknen des Chloroformextraktes hinterbleiben beim Einengen 85 mg Öl, welches rasch erstarrt. Aus heißem Wasser kleine Prismen vom Schmp. 134—136°.

$[\alpha]_D^{20^0} = +3{,}2°$ (C = 0,75 in 50-proc. Äthylalkohol)

O-Acetyldelphinin, $C_{35}H_{47}O_{10}N$

1,5 g Delphinin werden mit 30 ccm frisch dest. Acetylchlorid in ein Einschmelzrohr eingeschmolzen. Das Rohr wird 21 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach dem Öffnen des Rohrs wird das überschüssige Acetylchlorid abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die saure Lösung wird von wenig ungelöst gebliebenem Harz abfiltriert und mit Äther ausgeschüttelt. Anschließend wird die wäßrige Lösung mit Ammoniak versetzt, wobei die Acetylverbindung in weißen Flocken ausfällt. Nach dem Waschen mit Wasser wird der Niederschlag in Eisessig aufgenommen. Nadeln vom Schmp. 152°. Ausbeute 1,1 g.

20,34 mg Substanz: 0,93 ccm n/10-NaOH. Für 3 Äquival. (Molgew. 641,73) ber. 0,95 ccm n/10-NaOH.

O-Acetyl-oxodelphinin, $C_{31}H_{43}O_{11}N$, *aus O-Acetyldelphinin*

1 g O-Acetyldelphinin wird in 100 ccm über $KMnO_4$ destilliertem Aceton gelöst und mit 1 ccm Eisessig sowie mit 0,6 g fein gepulvertem $KMnO_4$ versetzt. Die Oxydation beginnt sofort unter Abscheidung von Braunstein. Nach Stehen über Nacht ist alles Permanganat verbraucht. Die Mischung wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, und nach Zusatz von 6 ccm 10-proc. Schwefelsäure wird der ausgeschiedene Braunstein mit Schwefeldioxyd reduziert. Die saure Lösung wird mit Äther im Perforator erschöpft, der Ätherauszug zur Entfernung von Essigsäure zuerst mit verd. Sodalösung und schließlich mit Wasser neutral gewaschen und mit geglühtem Na_2SO_4 getrocknet. Beim Einengen kristallisiert das Acetylderivat in zu Rosetten vereinigten Nadeln aus. Sie schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 139—141°. Ausbeute 635 mg.

45,34 mg Substanz: 2,34 ccm n/10-NaOH. Für 3 Äquival. (Molgew. 641,6) ber.: 2,12 ccm n/10-NaOH

O-Acetyl-oxodelphinin, $C_{34}H_{43}O_{11}N$, *aus Oxodelphinin*

500 mg Oxodelphinin werden mit 10 ccm Acetylchlorid im Rohr acetyliert. Der Rohrinhalt wird nach dem Abdestillieren des überschüssigen Säurechlorids mit Wasser versetzt und das darin unlösliche acetylierte Oxodelphinin abfiltriert. Es wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung neutral gewaschen und nach dem Trocknen mit geglühtem Na_2SO_4 eingeengt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 140—141°. Der Mischschmp. mit dem aus O-Acetyl-delphinin durch Oxydation gewonnenen Präparat zeigt keine Depression. Ausbeute 305 mg.

39,20 mg Substanz: 1,91 ccm n/10-NaOH. Für 3 Äquival. (Molgew. 641,6) ber. 1,83 ccm n/10-NaOH.

Triacetyl-oxodelphonin, $C_{29}H_{41}O_{11}N$, *durch Acetylierung von Oxodelphonin*

130 mg Oxodelphonin werden mit 5 ccm Acetylchlorid acetyliert. Nach dem Aufarbeiten resultieren 85 mg schwach gelbes Harz, das aus Eisessig in warzenförmigen Kristallen kristallisiert. Schmp. 72°.

52,34 mg Substanz: 2,78 ccm n/10-NaOH. Für 3 Äquival. (Molgew. 579,6) ber. 2,71 ccm n/10-NaOH.

Triacetyl-oxodelphonin, $C_{29}H_{41}O_{11}N$, *durch Oxydation von Triacetyl-delphonin*

700 mg Triacetyl-delphonin werden, wie bei der Oxydation des O-Acetyldelphinin beschrieben, in 75 ccm Aceton unter Zusatz von 0,6 ccm Eisessig mit 0,5 g gepulvertem $KMnO_4$ oxydiert. Es resultieren 335 mg farblose drusenförmige Kristalle vom Schmp. 72°, die mit dem vorstehenden Präparat vermischt, ohne Depression schmelzen.

46,39 mg Substanz: 2,49 ccm n/10-NaOH. Für 3 Äquival. (Molgew. 579.6) ber. 2,40 ccm n/10-NaOH.

Oxodelphinin, $C_{32}H_{41}O_{10}N$

5 g Delphinin werden in 500 ccm trockenem, über $KMnO_4$ destilliertem Aceton gelöst und mit 5 ccm Eisessig versetzt. Zu der Lösung werden 3 g gepulvertes $KMnO_4$ in kleinen Anteilen innerhalb von 45 Min. unter Rühren bei Zimmertemperatur zugesetzt. Dabei setzt die Oxydation sofort unter Abscheidung von Braunstein ein. Nach 12 Stunden ist alles Permanganat verbraucht. An der Kolbenwand scheiden sich während dieser Zeit feine glitzernde Nadeln ab. Das Oxydationsgemisch wird auf 40° erwärmt und weitere 1,2 g $KMnO_4$ in kleinen Anteilen zugegeben. Es wird weitere 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei sich reichlich Kristalle in der Oxydationslösung abscheiden. Nach dem Verdünnen mit 400 ccm Wasser und dem Versetzen mit 50 ccm 10-proc. Schwefelsäure wird der ausgeschiedene Braunstein mit Schwefeldioxyd reduziert. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt (Hauptfraktion). Die verd. saure Acetonlösung wird i. V. bis zur Trübung eingeengt und im Perforator mit Äther erschöpft. Das vom Ätherauszug zurückbleibende, schwach gelbe Öl kristallisiert beim Stehen im Exsikkator durch. Durch Aufstreichen auf Ton erhält man so eine zweite Fraktion Kristalle, die in Chloroform aufgenommen werden und nach Hinzufügen von abs. Alkohol und Einengen flache Nadeln ergeben. Sie werden mit der Hauptfraktion aus heißem abs. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 223—224°. Ausbeute 1,9 g.
UR-Spektren: Abbildungen 1 und 2.

Für 2 CH_3 (C) ber. 5,01; gef. 4,99, 4,83.

Für 2 akt. H-Atome ber. 0,34; gef. 0,34, 0,35.

1,2 g des so dargestellten Oxodelphinins werden in 250 ccm Chloroform gelöst und auf eine Säule von Aluminiumoxyd, „Woelm alkalifrei" gegeben. Die Säule wird mit 2 l Chloroform, 5% abs. Methylalkohol enthaltend, entwickelt. Sie zeigt unter der Analysenquarzlampe keine Fluoreszenz. Nach Zugabe von 1,4 l der Eluierungsflüssigkeit kommt das Material aus der Säule heraus. Es wird in 5 gleichgroßen Fraktionen aufgefangen. Diese ergeben 236,4 mg, 193,6 mg, 86,6 mg, 33,5 mg und 17,4 mg Nadeln vom Schmp. 223—224°. Das zur Kontrolle von der 2. Fraktion des Eluats aufgenommene UR-Spektrum zeigt keine Abweichung gegenüber dem Spektrum der nicht chromatographierten Verbindung.

Nachweis von Formaldehyd bei der Oxydation von Delphinin zu Oxodelphinin

In einem Kölbchen von 50 ccm werden 0,3 g Delphinin in 1 ccm 2n-H_2SO_4 und 2 ccm Wasser gelöst. Aus einem Tropftrichter läßt man 9 ccm 2-proc. Kaliumpermanganatlösung langsam unter guter Kühlung zulaufen, und zwar in dem Maße, wie das Permanganat verbraucht wird; dies ist nach 3 Stunden der Fall. Die Lösung wird jetzt vom Braunstein abfiltriert und auf dem Drahtnetz in eine eisgekühlte Vorlage mit 1-proc. Dimedon-Lösung bis auf etwa 1 ccm abdestilliert. Die ausgeschiedenen Kristalle, aus Alkohol umkristallisiert, vom Schmp. 188° halten die Mischprobe mit Formaldehyd-Dimedon.

Reaktionen nach Grignard und mit $LiAlH_4$

Oxodelphonin

0,4 g Delphonin werden, wie bei der Darstellung von Oxodelphinin beschrieben, mit 0,24 g Kaliumpermanganat in Aceton unter Zusatz von 0,5 ccm Eisessig oxydiert. Sprödes Harz. Nach Chromatographie an Al_2O_3 „Woelm alkalifrei" Schmp. 83—85°. Ausbeute 229,5 mg.

Äthyl-dehydro-nor-delphinin (VI)

0,5 g Oxodelphinin werden in 50 ccm abs. Äther suspendiert und bei Zimmertemperatur mit 3,0 ccm ätherischer Äthylmagnesiumbromidlösung (= 0,35 g C_2H_5MgBr) unter Turbinieren grignardiert. Anschließend wird noch $^1/_2$ Stunde zum Sieden erhitzt. Das weiße Grignard-Addukt wird nach vorheriger guter Kühlung vorsichtig mit eiskalter verd. Schwefelsäure zersetzt und unter Zusatz von Eis mit 30-proc. NaOH alkalisch gemacht. Man nimmt in Äther auf, löst das in ihm enthaltene goldgelbe Harz wieder in verd. Schwefelsäure und fällt nach dem Ausäthern der sauren Lösung erneut mit verd. NaOH. Nach 3-maligem Umfällen fast farbloses, sprödes Harz. Schmp. 197—201°. Ausbeute 402 mg.

$C_{34}H_{45}O_9N$ (611,7)		
Ber. C 66,76	H 7,42	N 2,29
Gef. » 66,11; 66,20	» 7,70; 7,77	» 2,57; 2,57

Äthyl-dehydro-nor-delphonin

a) 0,45 g Oxodelphonin werden wie soeben beschrieben, mit 3,45 ccm ätherischer Äthylmagnesiumbromidlösung (= 0,39 g C_2H_5MgBr) grignardiert. Es resultieren 315 mg farbloses Harz vom Schmp. 96°.

$C_{25}H_{39}O_7N$ (466,3)		
Ber. C 64,55	H 8,43	N 3,004
Gef. » 65,10; 65,15	» 8,37; 8,29	» 3,13

b) 300 mg Äthyl-dehydro-nor-delphinin (VI) werden in 10 ccm Methylalkohol und 2 ccm 2n-NaOH 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methylalkohols wird mit 5 ccm Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Dem Chloroformauszug wird die Base mit verd. Schwefelsäure entzogen, nach dem Alkalisieren wird mit Äther erschöpfend perforiert. Nach dem Umfällen mit $NaHCO_3$ 103 mg hellgelber spröder Schaum. Schmp. 96°. (Mischschmp. 95,5°).

Äthyl-hexahydro-nor-delphinin

100 mg Äthyl-dehydro-nor-delphinin (VI) werden mit 50 mg PtO_2 in abs. Alkohol unter Zusatz von 0,2 ccm Eisessig hydriert. Innerhalb 30 Min. werden 17 ccm H_2 aufgenommen; ber. für 4 H_2 17,11 ccm. Die alkoholische Lösung wird mit 20 ccm Wasser versetzt und der Alkohol abdestilliert. Nach Zugabe von 2 ccm verd. Schwefelsäure wird mit Äther ausgeschüttelt und mit $NaHCO_3$ alkalisiert. Aus dem Ätherperforat hinterbleiben 89 mg gelbliches Öl, das bei 121°/0,6 farblos übergeht. Das Öl zeigt keine Neigung zur Kristallisation.

Äthyl-nor-delphonin

170 mg Äthyl-dehydro-nor-delphonin werden mit 50 mg PtO_2 hydriert; innerhalb 30 Min. werden 8,9 ccm H_2 aufgenommen, ber. für H_2 9,3 ccm. Nach der Aufarbeitung resultieren 134 mg Öl, die bei 96°/0,7 als farblose Tröpfchen überdestillieren. Bei tagelangem Stehen im Exsikkator bleibt das Produkt unverändert.

Grignardierung von Oxodelphinin mit Phenylmagnesiumbromid

1 g Oxodelphonin wird mit 15 ccm einer ätherischen Phenylmagnesiumbromidlösung (= 1,85 g C_6H_5MgBr) grignardiert. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch $1^1/_2$ Stunden in leichtem Sieden gehalten. Nach der üblichen Aufarbeitung resultiert ein gelbes Harz, welches in Chloroform gelöst an Al_2O_3

chromatographiert wird. Zur Entwicklung der Säule dient Chloroform mit 5% abs. Methylalkohol. Die beiden mittleren Fraktionen des Eluats werden vereinigt. Sie ergeben aus abs. Methanol ein farbloses Harz vom Schmp. 218,5—219°.

$C_{23}H_{31}O_8N$ (449,5)	Ber.	C 61,45	H 6,95	N 3,12
	Gef.	» 60,64	» 6,84	» 3,07

Nor-delphonin (VIII)

Eine Lösung von 150 mg Oxodelphinin in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran wird innerhalb 45 Minuten in eine turbinierte Lösung von 1 g $LiAlH_4$ in 60 ccm abs. Tetrahydrofuran eingetropft. Während der Reaktion wird durch die Apparatur trockner Stickstoff geleitet. Gegen Ende der Zugabe wird langsam auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und $2^1/_2$ Stunden im lebhaften Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser zersetzt und von den ausgeschiedenen Hydroxyden abfiltriert. Die klare Lösung wird i. V. eingeengt. Der Hydroxydniederschlag wird 2-mal mit Chloroform ausgekocht und der Rückstand der Tetrahydrofuranlösung mit den Chloroformauszügen vereinigt. Nach dem Einengen wird mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die beim Alkalisieren des Auszugs auftretende Trübung wird mit Äther herausperforiert. Nach dem Trocknen mit geglühtem Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein öliges Harz, das beim Reiben zu kleinen feinen Nadeln erstarrt. Ausbeute 108 mg. Schmp. 230°.

$C_{23}H_{37}O_7N$ (439,5)	Ber.	C 62,85	H 8,48	
	Gef.	» 62,26	» 8,51	

Eine Stickstoffbestimmung konnte wegen Substanzmangel nicht durchgeführt werden.

Methylierung von Nor-delphonin zu Delphonin

75 mg Nor-delphonin werden in 5 ccm Wasser suspendiert und mit 50 mg Methyljodid unter Zusatz einer kleinen Spatelspitze Soda unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach $^1/_2$ Stunde wird vom ausgeschiedenen Bodenkörper abfiltriert und dieser mit Äther ausgekocht. Die wäßrige alkalische Phase wird nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad ebenfalls mit Äther ausgeschüttelt, und nach Vereinigung der Auszüge wird die methylierte Base in wenig 2n-H_2SO_4 aufgenommen. Nach dem Alkalisieren und Perforieren mit Äther hinterbleiben 62 mg feinkristallines Pulver, welches mit Delphonin vermischt bei 78° schmilzt.

(Abgeschlossen am 7. Dezember 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 590

MIT 37 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

590. Band

(Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium
der Universität Erlangen)

(Eingelaufen am 20. September 1954)

Über eine neue Methode zur Darstellung von N,N'-alkylierten Indigofarbstoffen mittels technischer Indigosole

4. Mitteilung über Indigofarbstoffe

Von *Rudolf Pummerer* und *Fritz Meininger*

Zu den Arbeiten der folgenden Mitteilung benötigten wir auch N,N'-Dialkyl-Indigofarbstoffe. Die bekannten Methoden von P. Friedländer[1]) bzw. J. van Alphen[2]) gehen von der N-Methyl-(bzw. N-Äthyl-)anthranilsäure aus. Obwohl die einzelnen 6 Phasen des Verfahrens von van Alphen zum Teil ergiebig verlaufen, so ist doch der Weg ziemlich lang. K. J. Braakman[2a]) hat ihn, von Phenylalkylglycin-o-carbonsäure ausgehend, um 1 Phase abgekürzt und zahlreiche Alkyl- und Aralkyl-indigos dargestellt.

Schon Baeyer betont die merkwürdige Tatsache, daß Indigo nicht alkylierbar ist [2b]). Wir können das bestätigen, da bei der

[1]) L. Ettinger und P. Friedländer, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 2067 (1912). N'N-Diphenylindigo wurde von P. Friedländer und F. Kunz dargestellt, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1597 (1922) und ist blaugrün.

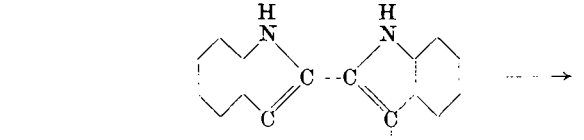
[2]) Recueil **61**, 201 (1941).

[2a]) Dissertation Amsterdam 1943, ausgeführt bei van Alphen in Leiden.

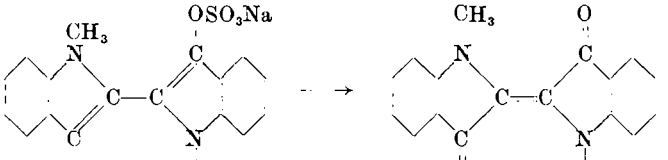
[2b]) Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 2202 (1883).

Einwirkung von Dimethylsulfat auf Indigo ein Gemisch unaufgeklärter schwefelhaltiger Körper entsteht und auch mit Diazomethan keine Reaktion eintritt (s. 5. Mitt.).

Das ist deshalb auffallend, weil man erwarten sollte, daß die o-ständige Carbonylgruppe die Iminogruppe des Indigo acidifiziert. Hier berührt die Alkylierungsfrage jene nach dem Feinbau des Indigomoleküls, der Gegenstand der 1. und 5. Mitteilung ist. Wenn man nämlich eine polare Indigoformel wie die von Claasz oder Kuhn[3]) betrachtet, so wird klar, daß kein tertiärer, sondern quartärer Stickstoff vorliegt, der naturgemäß schwer zu alkylieren ist. Auch die Diketonform des Indigo, für die schon R. Scholl wie Madelung[4]) Formel III der folgenden Mitteilung mit Nebenvalenzbeziehungen zwischen den NH- und C=O-Gruppen vorgeschlagen haben, kann dadurch sehr wohl eine verringerte Reaktionsfähigkeit der NH-Gruppen zeigen. Wir sprechen heute in einem solchen Fall von Wasserstoffbrücken, die erhebliche Festigkeit aufweisen können. Nach Abschluß dieser Arbeit kam uns eine im Februar dieses Jahres erschienene Mitteilung amerikanischer Autoren zu Gesicht, die auf Grund des UR-Spektrums für eine Indigoformel mit solchen Wasserstoffbrücken eintreten.



OSO$_3$Na I OSO$_3$Na



OSO$_3$Na II CH$_3$ III[5]) CH$_3$

Unsere Überlegung ging dahin, daß man die Carbonylgruppen ausschalten muß, um die NH-Gruppen in normaler Weise alkylier-

[3]) R. Kuhn, Naturwissenschaften **20**, 618 (1932) s. Formel I der folgenden V. Mitt.

[4]) Zitiert von Madelung und Wilhelmi, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 237 (1929).

[5]) Wallace R. Brode, Ervin G. Pearson und George M. Wyman, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1034 (1954). Auch Dokunikin und Levin (Compt. rend. Acad. sc. URSS **35**, 110 (1942) nehmen beim Indigo Chelatbildung an im Gegensatz zu Thioindigo.

bar zu machen. Ihre Berechtigung wurde in schlagender Weise bewiesen, als wir die Indigweiß-dischwefelsäureester(I) — die technischen Indigosole[5a]) bzw. Anthrasole — der Alkylierung in heißer 42-proc. Natronlauge (bei p_H 14,5—15) unterwarfen. In über 90% Ausbeute entstehen mit Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat oder mit Benzylchlorid die N,N'-Dialkylindigweiß-dischwefelsäureester(II), die auch gegen stärkste heiße Lauge sehr beständig sind. Ihre Umwandlung in N,N'-Dialkylindigofarbstoffe (III) geht in schwach saurer Lösung von Eisen(III)-salz glatt vor sich. Durch das von uns ausgearbeitete Verfahren sind die Dialkyl-Indigofarbstoffe bequem zugänglich geworden.

In den Arbeiten von van Alphen und von K. J. Braakman, besonders des letzteren, sind der Dimethyl-, Diäthyl- und Dibenzylindigo auch bezüglich ihrer Lichtabsorption untersucht worden[6]). Wir können die Angaben dieser Autoren bestätigen.

Dies gilt besonders auch für die interessante Erscheinung der Entalkylierung bis zum Monoalkylindigo, die nach Braakman bei Luftzutritt erfolgt. Nach diesem Autor geht Dibenzylindigo bei einstündigem Kochen in siedendem Eisessig unter Durchleiten von Luft in Monobenzylindigo über. Wir konnten dasselbe schon beim 5-stündigen Erwärmen einer Benzollösung im offenen Kolben auf 60—65° feststellen. Bei Luftausschluß tritt diese Entalkylierung nicht ein[7]). Die Entalkylierungsneigung wächst vom Dimethyl- über das Diäthyl- zum Dibenzylderivat. Wir berichten auch über Indigoide mit nur einer alkylierbaren NH-Gruppe, wo die Entalkylierung noch viel leichter erfolgt, so daß daran die Reindarstellung der Farbstoffe aus den alkylierten Indigosolen zum Teil scheitert.

Die oxydative Entalkylierung, die durch Chlor[7a]), Benzoylperoxyd[7b]) oder hier Luftsauerstoff erfolgen kann, führt immer zur Abspaltung des Alkyls in Form des Aldehyds[7c]).

Die direkte Darstellung von Monomethylindigo auf unserem Wege ist ebenfalls möglich, aber nicht zweckmäßig. Die

---

5a) Um die einfache Bindung der beiden Indolkerne herrscht bei I und II freie Drehbarkeit zum Unterschied von III; die Firmenbezeichnung „Indigosole" der Schwefelsäure-ester benützen wir hier der Kürze halber auch für wissenschaftliche Präparate.

6) a. a. O.

7) Vgl. zum Reaktionsmechanismus solcher Entalkylierungen die Betrachtungen von L. Horner, Angew. Chem. **62**, 359 (1950).

7a) R. Willstätter, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 1636 (1900).

7b) J. de Paolini und G. Ribet, Gazz. chim. ital. **62**, 1041 (1932).

7c) Braakman hat festgestellt, daß sek. Alkyle (Isopropyl, 2-Butyl) am Indigostickstoff nicht in gleicher Weise durch Luftsauerstoff in siedendem Eisessig abgespalten werden können wie primäre.

Alkylierungsreaktion ist p_H-abhängig, was nach H. Brederecks wichtigen Arbeiten*) in der Purinreihe nicht überrascht. Methylierung von Indigosol bei p_H 4—5 liefert nur geringe Mengen Monomethyl-indigo, da das Indigosol durch die Säure zersetzt wird. Im Gebiet p_H 8—10 bei Anwendung von 30-proc. Lauge und mäßiger Temperatur (60—65°) tritt Monomethyl-indigosol neben Dimethyl-indigosol auf, die durch fraktionierte Kristallisation aus 10-proc. Kochsalzlösung getrennt werden, in der die Monomethylverbindung leichter löslich ist. Auch die chromatographische Trennung des Mono- und Dimethylfarbstoffs ist möglich. Aber am bequemsten ist die hälftige Entalkylierung des Dimethylindigo, dessen eine Methylgruppe fest sitzt. Beim Dibenzylindigo kann man, wie wir bestätigt haben, allerdings durch 10-stündiges Kochen mit Eisessig im Luftstrome bis zum Indigo kommen.

Monoalkylindigosole lassen sich bei Dialkylierung häufig als Zwischenprodukte nachweisen, indem man eine entnommene Probe zum Farbstoff oxydiert.

Die umfassende Anwendbarkeit unserer Methode haben wir an weiteren technischen Indigosolen erwiesen und so die noch unbekannten N,N'-Dialkylderivate der folgenden kernhalogenierten Anthrasole der Farbwerke Hoechst erhalten, denen wir überhaupt für die Überlassung von Proben ihrer technischen Anthrasole zu großem Dank verpflichtet sind:

1. Indogosol 04B, jetzt Anthrasol 04B = Leukodischwefelsäureester des 5,7,5',7'-Tetrabromindigo.

2. Anthrasol 04G, das sich vom 4,4'-Dichlor-5,5'-dibromindigo ableitet.

3. Anthrasol 06B aus 4,5,7,4',5',7'-Hexabromindigo.

Die N,N'-Dialkyl-hexabrom-indigosole konnten wegen zu geringen Bromgehaltes des technischen Anthrasols 06B nicht analysenrein gewonnen werden.

Die halogenierten Indigosole sind leichter alkylierbar als die Stammsubstanz, was sich in Ersparung von Dialkylsulfat wie in der kürzeren Reaktionsdauer zeigt. Die Isatinbildung mit HNO_3 geht hier wesentlich langsamer als bei den halogenfreien Dialkyl-indigos. Bei jedem der 3 genannten Anthrasole wurde die Methylierung, Äthylierung und Benzylierung erfolgreich durchgeführt. Die N,N'-Dialkylhalogenindigos sind von grüner Farbe, die Monoalkylverbindung wie Indigo selbst blau.

*) Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1058 (1940); Chem. Ber. **80**, 401 (1947); Chem. Ber. **81**, 307 (1948).

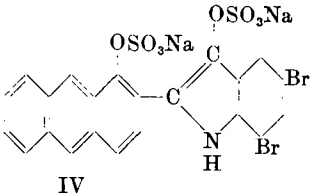
Von unsymmetrisch gebauten Indigoiden mit nur einer NH-Gruppe wurden die folgenden Anthrasole der Alkylierung unterworfen:

4. Indigosol AZG, das sich vom Leuko-alizarinindigo ableitet und untenstehende Formel IV besitzt.

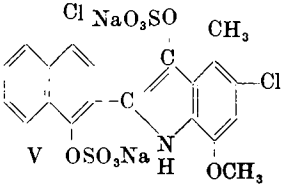
5. Anthrasoldruckblau IGG, ein geschätzter blauer Druckfarbstoff, das Natriumsalz des 4-Chlor-naphthalin-2-(4'-methyl-5'-chlor-7'-methoxy-indol)-2'leukoindigo-dischwefelsäureesters (Formel V). Hier begegnete uns erstmalig ein alkyliertes Indigosol, das schon bei der oxydativen Entwicklung zum grünen Farbstoff leicht unter Bildung des entsprechenden Aldehyds entalkyliert wird.

6. Anthrasoldruckblau IB, das 5,7-Dichlorthionaphthen-2-(4'-methyl-5'-chlor-7'-methoxy-indol)-2'-indigosol (Formel VI).

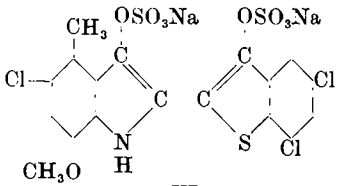
Auch diese Verbindung läßt sich am Stickstoff alkylieren, verliert aber die Alkylgruppe wieder, wenn man oxydativ zum grünen Farbstoff entwickeln will, so daß dann das blaue Ausgangsmaterial resultiert wie beim vorigen.



IV



V



VI

Indanthren-Anthrasol — der Tetrahydroindanthren-tetraschwefelsäureester — und Dichlorindanthren-anthrasol lassen sich auch nach unserem Verfahren nicht methylieren oder äthylieren. Das N,N'-Dimethylindanthren ist zwar im „Beilstein" XXIV (S. 524) aufgeführt, doch ohne überzeugenden Konstitutionsbeweis. Die Nichtalkylierbarkeit des Indanthren-anthrasols könnte auch in einer Azin-Formel für diese Verbindung ihre Erklärung finden, die im DRP 808601 (Bsp. 10) bereits vorgeschlagen wurde[8]).

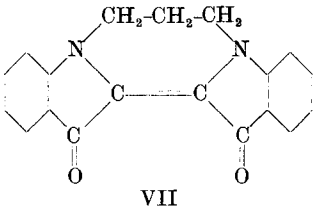
N,N'-Äthylen- und N,N'-Trimethylenindigo

Die besondere Leistungsfähigkeit unserer Methode zeigt sich schließlich auch darin, daß es möglich ist, zweiwertige Halogenide mit den Halogenen in 1,2- oder 1,3-Stellung auf Indigosol zur

[8]) Imp. Chem. Ind. Lim., London. In der Patentliteratur ist Indigosolblau IRS als Diazinderivat formuliert. In dem erwähnten Patent ist die Gewinnung eines Tetraleukoesters mit zwei NH-Gruppen aus Leukoindanthren beschrieben. Dieser geht durch vorsichtige Oxydation in das Diazinderivat über.

Einwirkung zu bringen, wobei Indigofarbstoffe mit erzwungener *cis*-Stellung entstehen. Die Ausbeuten betragen hier allerdings nicht 90%, sondern nur etwa 30%, da Nebenprodukte entstehen, die chromatographisch vom alkylierten Indigosol getrennt werden müssen. Dieses Verfahren mit Äthylenbromid und Indigosol ist aber zur Darstellung von N,N'-Äthylenindigo doch wesentlich einfacher als das früher von Pummerer[9]) und Stieglitz angegebene, das von Dehydroindigo und Acrylsäureester ausgeht.

Es war auch möglich, aus Trimethylenbromid und Indigosol den N,N'-Trimethylenindigo (VII) zu gewinnen.



VII

Auch dieser Farbstoff, der einen 1,4-Di-aza-Δ_2-cycloheptenring enthält, ist nur in der *cis*-Form denkbar und ähnelt in Farbe und Kristallform außerordentlich dem N,N'-Äthylen-indigo.

Der Versuch, mit Methylenchlorid und Indigosol eine CH_2-Brücke zwischen den beiden NH-Gruppen zu schlagen, gab nur Spuren eines violetten Farbstoffes und wurde zunächst nicht weiterverfolgt.

Die Oxydation der Indigosole zu den Farbstoffen

Die oxydative Spaltung der N,N'-alkylierten Indigosole zu den Farbstoffen muß wie üblich in saurer Lösung erfolgen, doch dauert sie hier länger als bei Indigosol selbst. Man kann dazu 5-proc. Eisen-(III)-chloridlösung verwenden nach vorherigem Ansäuern mit Salzsäure. Bessere Ausbeuten liefert die Rugglische Standardlösung von Eisen-(III)-ammonalaun in verdünnter Schwefelsäure[10]), die — im Unterschuß angewendet — bei R. T. Dimethyl-indigosol mit weniger als 2% Überoxydation zum Farbstoff spaltet. Salpetrige Säure ist im Gegensatz zum einfachen Indigosol bei den nur am Stickstoff substituierten Indigosolen nicht zu brauchen, da sie zu braunen Produkten führt.

[9]) 2. Mitt. Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1042 (1942).
[10]) Helv. chim. Acta **23**, 706 (1940).

Viel widerstandsfähiger sind die kernhalogenierten N,N'-Dialkylindigosole, die sich außer mit Eisen-(III)-chlorid auch mit salpetriger Säure oder sogar mit Kaliumbichromat und Säure spalten lassen. Bei diesen Verbindungen ist aber die Reaktionsgeschwindigkeit geringer und erfordert Temperaturen von 50—70° und eine Zeit von 15—30 Minuten.

Die unsymmetrischen N-Alkylindigosole mit nur einem Indoxylrest werden zwar auch mit den genannten Oxydationsmitteln gespalten, verlieren aber dabei äußerst leicht den Alkylrest in Form des betreffenden Aldehyds. Dabei werden oft merkwürdige Zwischenprodukte beobachtet.

So treten bei der sauren Oxydation des 4-Chlornaphthalin-2-(N-methyl-4'-methyl-5'-chlor-7'-methoxy-indol)-2'-indigo folgende Erscheinungen auf: Bei R.T. fällt zunächst die farblose bis schwach grünliche „Küpensäure" aus, bei 30—35° verwandelt sie sich in eine rotviolette flockige Fällung, die bei 55° dunkelgrün wird und nun den N-alkylierten Farbstoff darstellt. Bei 70° endlich färbt sich der Niederschlag blau unter Entalkylierung und Entbindung von Formaldehyd. Die Entalkylierung verläuft nach der Farbstoffausbeute mit 94,3%, nach der Menge des isolierten Formaldehyd-dinitrophenylhydrazons mit 80,5%.

Von den N,N'-Dialkyl-Indigofarbstoffen läßt sich nur die Dimethylverbindung durch chromatographische Adsorption bei Lichtausschluß reinigen, wobei die Spuren von Monomethylindigo leicht zu entfernen sind. Diäthyl- und Dibenzylindigo lassen sich nur schwierig ohne Veränderung chromatographieren, die besonders bei Lichtzutritt rasch erfolgt. Umkristallisieren aus Benzol oder Petroläther unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit wirkt besser, Luftzutritt führt zu teilweiser Entalkylierung. Am besten reinigt man in erster Phase bereits die alkylierten Indigosole durch Umkristallisieren aus Wasser oder aus Alkohol/Äther so weit, daß bei der Spaltung reine Farbstoffe entstehen. Auch für die Aufbewahrung sind die Indigosole bzw. ihre Hydrate (s. u.) geeigneter, wenn man einen braunen evakuierten Exsiccator nimmt.

Durch Oxydation der N-alkylierten Indigoide mit Salpetersäure in Eisessig wurde eine ganze Reihe neuer N-alkylierter Isatine dargestellt, die so leicht erhältlich sind.

N-alkylierte Indigoide als Farbstoffe

Alle neu dargestellten N-substituierten Indigofarbstoffe wurden in bezug auf ihre färberische Verwendbarkeit zum Teil von uns, zum Teil von den Farbwerken Hoechst geprüft, denen wir danken.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Verwendung für den Baumwolldruck oder die Baumwollfärberei ausscheidet. Etwas besser sind die Ergebnisse der Wollfärbungen. Für eine solche Verwendung ist aber der Preis der Produkte zu hoch.

1. Färbungen auf Baumwolle

Mit allen hier besprochenen Vertretern der Indigosol-Reihe werden bei Anwendung der für die Indigosolfärberei der Baumwolle üblichen Methoden nur schwache Grüntöne erzielt. Durch Einführung von N-Alkylgruppen wird bei den Indigofarbstoffen — auch bei 4 und 6 Bromatomen im Kern — das Aufziehvermögen des Indigosols sowie der Leukoverbindung erheblich abgeschwächt. Etwas besser ziehen die Indigosole aus essigsaurem Bade auf die Faser auf. Die Waschechtheit, Überfärbeproben und vor allem die Lichtechtheit sind schlecht, weshalb alle weiteren Prüfungen überflüssig wurden.

Die geringe Substantivität der N-alkylierten Leukoverbindungen erinnert an andere Fälle, wo auch die Alkylierung einer NH-Gruppe die Substantivität aufhebt, z. B. Naphthol AS. Die Substantivität wird neuerdings auch vielfach auf Wasserstoffbrücken von NH- und OH-Gruppen zurückgeführt. Das Versagen der hochbromierten Indigofarbstoffe bei deren Alkylierung am Stickstoff ist jedenfalls bemerkenswert.

2. Färbungen auf Wolle

Das Aufziehvermögen der geprüften Indigosole auf Wolle ist sehr gut, die Verseifbarkeit und Oxydierbarkeit ist aber nach technischen Gesichtspunkten schlecht. Das Natriumnitritverfahren lieferte, besonders bei den alkylierten 4,4′-Dichlor-5,5′-dibrom- sowie bei den alkylierten Hexabromindigosolen, leuchtende Grünfärbungen. Die Wasch- und Lichtechtheit ist in fast allen Fällen gut. Die Kaliumbichromatmethode erweist sich als nachteilig, da hierbei die Wolle einen harten Griff bekommt und in der Reißfestigkeit und Dehnbarkeit ziemlich stark zurückgeht.

Die genaue Prüfung des Dimethyltetrabromindigosols und des Dibenzyltetrabromindigosols, die von den Farbwerken Hoechst ausgeführt wurde, ergab gute Waschechtheit. In der Walke werden die Färbungen etwas heller und gelber. Sie bluten aber weniger aus. Auch die Karbonisur liegt gut.

Die Eigenschaften der alkylierten Indigosole

Die gereinigten N-alkylierten Indigosole stellen farblose bis blaßgelbliche Kristallpulver dar, die meist in der starken Natronlauge der Reaktionsflüssigkeit schwer löslich sind und daher auskristallisieren. Den aus Wasser umkristallisierten Präparaten haftet meist noch schwach alkalische Reaktion an, während die aus Methanol oder Äthanol/Äther kristallisierten Präparate neutral reagieren. Auch diese überziehen sich aber bei Zutritt von Luft und Licht nach einigen Tagen mit einer dünnen grünen Haut. Der Zerfall kann von einem Punkt aus den ganzen Kristall erfassen. Die Haltbarkeit im braunen Vakuum-Exsiccator beträgt einige Wochen oder Monate, die Schmelzpunkte liegen bei raschem Anheizen um 100—150°.

Nur die Dimethyl-, Diäthyl- und Dibenzyl-indigosole von Indigo und 5,7,5′,7′-Tetrabromindigo wurden durchanalysiert, die anderen auf ihre Reinheit nur durch den oxydativ ermittelten Farbstoffgehalt geprüft.

Die N,N′-alkylierten Indigosole geben als Natriumsalze alle schön kristallisierende Hydrate, meist mit 4 Mol. Wasser, doch kommt

auch die Zahl 2 vor. Die Befreiung vom Kristallwasser muß unter Lichtausschluß und Stickstoff im H.V. über Phosphorpentoxyd bei 100° erfolgen. Die wasserfreien Indigosole sind äußerst hygroskopisch. Außer den Natriumsalzen wurden von 2 Indigosolen auch kristallisierte Anilin- und Pyridinsalze mit je 2 Molekülen der Basen dargestellt.

Da öfters die Notwendigkeit der chromatographischen Trennung von Indigosolen — besonders bei Äthylen- und Trimethylenindigo — auftrat, wurden künstlich bereitete Indigosolgemische aus Indigosol O und dessen Dimethylderivat sowie Tetrabromindigosol und dessen Diäthylderivat orientierend in wäßriger Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die nicht alkylierten Indigosole werden rascher eluiert, doch sind die Trennungseffekte gering. Besser gelingt die Zerlegung der wasserfreien Salze in Pyridinlösung.

Beschreibung der Versuche

A. Alkylierungen von Indigweiß-dischwefelsäureester

Gehaltsbestimmung des Anthrasol O

Das uns von den Farbwerken Hoechst überlassene Anthrasol O (früher Indigosol O) enthält etwa 10% anorganische Salze, bei der oxydativen Spaltung lieferte es 27,5% Indigo, was einem Gehalt von ungefähr 48% an wasserfreiem Indigosol $C_{16}H_{10}O_8N_2S_2Na_2$ entspricht. Die Gehaltsbestimmung durch Oxydation erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von P. Ruggli[11]).

1. Die Methylierungsreaktion

Zur Durchführung der Reaktion dient ein 5-Hals-Schliffkolben von 1 Liter, durch dessen mittleren Hals ein KPG-Rührwerk von Schott geht, während zwei Hälse mit Tropftrichtern besetzt sind, der vierte mit dem Rückflußkühler, der fünfte zur Probenahme dient.

20 g Anthrasol O (27,5%) wurden in 70 ccm Wasser heiß gelöst und in den Kolben einfiltriert. Von der einzutropfenden Natronlauge (600 g NaOH/Ltr. = 42-proc.) werden 70 ccm sofort zugegeben, dann läßt man bei 45—50° auf dem Wasserbade unter kräftigem Rühren 200 ccm Dimethylsulfat und 170 ccm 42-proc. Natronlauge zutropfen. Beim Dimethylsulfat wird eine Tropfgeschwindigkeit von 1—2 Tropfen/sec, bei der Lauge eine solche von 2—3 Tropfen/sec eingehalten. Fortgang und Endpunkt der Methylierung erkennt man durch Probenahme, indem man eine solche im Reagensglas mit Salzsäure (1:1) und 5-proz. Eisen-(III)-chlorid-lösung zersetzt. Die Methylierung ist beendet, wenn sich die ausfallenden Farbstoff-Flocken mit blau-grüner Farbe in organischen Solventien lösen. Auch Chromatographie von 10—20 ccm der benzolischen

[11]) Helv. chim. Acta **23**, 706 (1940). Die Zusammensetzung der Standardlösung nach Ruggli ist die folgende: 100 g krist. Fe III $(NH_4)(SO_4)_2 \cdot 12\,H_2O$; 500 ccm H_2SO_4 10%; 1500 ccm dest. Wasser. Sie ist in bezug auf Eisenalaun etwa 5-proc., auf Schwefelsäure etwa 2,5-proc.

Lösung in einem Proberöhrchen an Aluminiumoxyd kann zeigen, ob nur ein dunkelgrünes Adsorbat von Dimethylindigo oder auch eine blaue Zone von Monomethylindigo auftritt.

Schon während der ersten halben Stunde scheiden sich in der Reaktionsflüssigkeit zahlreiche gelbe Kristallflitter von N,N'-Dimethylindigosol ab. Nach beendeter Methylierung, die 2—3 Stunden dauern kann, wird noch 1 Stunde bei 50—60° gerührt. Dann läßt man einige Stunden kalt stehen, saugt die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisiert zweimal aus wenig heißem Wasser um.

2. Die oxydative Spaltung von N,N'-Dimethyl-indigosol

5 g N,N'-Dimethylindigosol werden in 300 ccm dest. Wasser gelöst und mit 250 ccm Standardlösung nach Ruggli oxydiert. Bei R.T. tritt nur Grünfärbung ein, zur Ausfällung des Farbstoffs erwärmt man 20 Min. auf 50—60° und läßt dann 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen. Die dunkelblauvioletten mikrokristallinen Nadeln werden abfiltriert und mit $^1/_2$ Ltr. Wasser nachgewaschen, ohne den Farbstoff festzusaugen. Aus 20 g Anthrasol O erhält man 5,82 g analysenreinen N,N'-Dimethylindigo (95% d. Th.), der auf Ton grünen Strich gibt und sich in indifferenten Mitteln malachitgrünartig löst. Acetonitril löst blau, kalte konz. Schwefelsäure violett. Aus der benzolischen Lösung läßt sich Dimethylindigo mit konz. Salzsäure vollkommen ausschütteln unter Bildung des blauen Hydrochlorids. Dimethylindigo sintert ab 171° und schmilzt bei 182 bis 183° (Koflertisch). Nach Trocknung einer aus Benzol umkristallisierten Probe bei 100° wurde analysiert.

$C_{18}H_{14}N_2O_2$ (290,30)	Ber.	C 74,45	H 4,80	N 9,70
	Gef.	» 74,49	» 5,19	» 9,92

Der Mischschmp. mit einer nach Braakman[11]) dargestellten Probe lag ebenfalls bei 182—183°, nachdem das nach Braakman gewonnene Produkt noch in Benzollösung an Al_2O_3 chromatographisch gereinigt und von etwas Monomethylindigo befreit war.

In Eisessig mit konz. Salpetersäure (15:1) kalt oxydiert, liefert der Farbstoff N-Methyl-isatin vom Schmp. 131°.

Zur Darstellung von N,N'-Dimethylindigo ist die Reinigung des bei der Methylierung anfallenden Indigosols nicht nötig, doch haben wir das Methylierungsprodukt als analysenreines Na-Salz und in Derivaten festgehalten.

3. N,N'-Dimethyl-indigweiß-dischwefelsäureester

a) Dinatriumsalz

Die Reinigung geschieht am besten mit Methanol. 2 g des dreimal aus Wasser umkristallisierten Rohprodukts werden in 20 ccm Methanol gelöst, $^1/_2$ Stunde auf 50° erwärmt und von etwas Ungelöstem (0,01 g) abfiltriert. Nach Zusatz von 10 ccm Äther fällt keine Verunreinigung mehr aus. Hierauf fügt man weitere 30 ccm Äther innerhalb 15 Min. in 6 Portionen zu. Alsbald farblose Kristallisation, die sich bei 2 Stunden Stehen im Kühlschrank noch vermehrt. Man saugt auf Filtertiegel 1 G 3 ab, preßt ab, trocknet 20 Min. bei 50°, wobei Geruch nach Äther und (Kristall-?) Methanol auftritt. Die Methanol/Äther-Reinigung dient vor allem zur Entfernung anorganischer Salze.

Tetrahydrat. 1 g des umgefällten Produkts wurde in 5 ccm Wasser gelöst und im Dunkeln bei R.T. bis zur Kristallisation eingedunstet. Lange, breite Nadeln, die nach dem Trocknen an der Luft 4 Mol Kristallwasser enthalten.

$C_{18}H_{14}O_8N_2S_2Na_2 \cdot 4\,H_2O$ (568,48)					
	Ber.	C 38,03	H 3,90	N 4,93	H_2O 12,68
	Gef.	» 37,82	» 4,13	» 4,97	» 12,21

Das Salz ist nur ganz schwach gelbstichig und zeigt intensiv bitteren Geschmack. Beim Erhitzen an der Luft oder im Rohr tritt bei 135° Zers. unter Blauschwarzfärbung ein.

Wasserfreies Salz kann nur nach dreimaligem Ausspülen mit Stickstoff an der H.V.-Pumpe bei 100°/0,3 dargestellt werden. Dann erhitzt man 3 Stunden auf 100° über Phosphorpentoxyd, wobei die Trockenpistole mit schwarzen Tüchern umkleidet wird. Da das wasserfreie Salz äußerst hygroskopisch ist, muß es vor der Analyse nochmals 1 Stunde bei 100° wie oben unter 0,3 mm N_2 nachgetrocknet und bei allen Maßnahmen vor Licht geschützt werden.

$C_{18}H_{14}O_8N_2S_2Na_2$ (496,42)

Ber.	C 43,55	H 2,84	N 5,64	Farbstoff 58,48
Gef.	» 43,66	» 3,06	» 5,92	„ 53,55

Die Bestimmung der gebildeten Farbstoffmenge geschah mittels der Standardlösung von Ruggli. Man sieht die Empfindlichkeit des Farbstoffs gegen Oxydation mit Überschuß von Fe(III)-Salz. Eine im dunklen Zimmer eine Woche aufbewahrte Probe des Dimethylindigosols gab dieselben Analysenwerte.

Anilinsalz. 1 g Tetrahydrat, in 60 ccm Wasser gelöst, wird mit einer Lösung von 1 g Anilin-HCl in 6 ccm Wasser versetzt. Nach 14 Stunden Abscheidung farbloser, breiter Blättchen, die vor Licht zu schützen sind und zuerst mit wenig kaltem Wasser, dann mit Äther gewaschen und über Chlorcalcium i. V. getrocknet wurden.

$C_{18}H_{16}O_8N_2S_2 \cdot 2\,C_6H_5NH_2$ (638,69)

Ber.	C 56,41	H 4,74	N 8,77
Gef.	» 56,59	» 4,97	» 8,51

Bei der Mikroanalyse wurde für die C-Best. mit V_2O_5 gemischt, für die H-Best. nicht.

Pyridinsalz. 1 g Tetrahydrat, in 30 ccm Wasser gelöst, wurde mit 1 g frisch dargestelltem Pyridin-HCl, in 4 ccm Wasser gelöst, versetzt und über Nacht stehengelassen. Derbe Stäbchen, die sich aus wenig Wasser mit etwas Kohle bei 55° umkristallisieren lassen. Trocknung über NaOH. Die farblosen Kristalle werden oberflächlich rasch hellgrün.

$C_{18}H_{16}O_8N_2S_2 \cdot 2\,C_5H_5N$ (610,64)

Ber.	C 55,07	H 4,29
Gef.	» 55,43, 55,50	» 4,43, 4,13

4. Die Methylierungsreaktion in Abhängigkeit vom p_H-Wert

Methylierung bei p_H 4—5. 5 g Anthrasol O wurden in 50 ccm Wasser aufgelöst, von etwas Ungelöstem abfiltriert und bei 50—60° wie oben mit 80 ccm Dimethylsulfat und 100 ccm 30-proz. Natronlauge unter Einhaltung des p_H-Wertes von 4—5 methyliert, der vorher durch Zugabe von verd. Schwefelsäure eingestellt worden ist. Prüfung mit Lyphan-Papier oder Tüpfelindikatoren auf Filtrierpapier. Aus dem Reaktionsgemisch konnten 3 g eines dunkelgrünen Pulvers durch Oxydation isoliert werden, das sich in Aceton grün mit rot-grünem Dichroismus löste. Das Filtrat ergab nach Oxydation mit 5-proz. Eisen(III)-chlorid-Lösung und Salzsäure (1:1) 50 mg N-Monomethylindigo und 25 mg Indigo. Dimethylindigo war nicht nachzuweisen.

Methylierung bei p_H 8—10. 10 g Anthrasol O von 27,50% Farbstoffgehalt wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit 100 ccm Dimethylsulfat und 130 ccm 30-proz. Natronlauge bei 60—65° methyliert, wobei auf 2 sec je 1 Tropfen Dimethylsulfat kam.

Das Zutropfen der Lauge wurde so reguliert, daß der p_H-Wert immer 8—10 blieb. Dazu mußten in der ersten Stunde 2—3 Tropfen/sec, in der dritten halben

Stunde 1 Tropfen/sec, in der vierten 1 Tropfen/3 sec zugefügt werden. Nach 2 Stunden war alles Dimethylsulfat zugetropft, nach weiteren 10 Min. wurde die Laugezufuhr abgestellt und noch 1 Stunde bei 70° gerührt.

Die Reaktionsmasse wurde nun mit $FeCl_3$/HCl behandelt und ergab 3 g eines blauen amorphen Pulvers, das sich als Gemisch von Mono- und Dimethylindigo erwies. Zur chromatographischen Trennung wurde in 300 ccm Benzol gelöst und von 0,6 g Indigo abfiltriert. Die Adsorption an Al_2O_3 wurde in einer 20 cm langen Adsorptionsröhre von 5 cm Dm. in der Dunkelkammer durchgeführt. Vor dem Entwickeln waren $^1/_2$ cm schwarzgrün, 7 cm dunkelgrün, 10 cm dunkelblau; nach dem Entwickeln mit 200 ccm Benzol $^1/_2$ cm braunschwarz, 4,4 cm gelbgrün, 10 cm dunkelgrün, 8 cm und Filtrat dunkelblau. Die grüne und blaue Zone wurden feucht getrennt und in je 200 ccm Aceton übergeführt. Nach dem Einengen im N_2-Strom kristallisierten reiner Mono- bzw. Dimethylindigo aus. N-Monomethylindigo ist mit rein blauer Farbe in organischen Solventien wesentlich leichter löslich als Indigo, bildet aus Petroläther blauviolette Kristallnädelchen und zeigt am Kofler-Tisch den Schmp. 254°, während Braakman ca. 280° angibt. Der Schmp. 254° kann übersehen werden, denn nach dem Schmelzen tritt bei 258° wieder Verfestigung ein und bis 300° kein neues Schmelzen. Ab 200° beginnt die Verbindung am Kofler-Tisch langsam zu sublimieren, bei 233—234° rasch.

$C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276,28)	Ber.	C 73,70	H 4,35
	Gef.	» 73,55	» 4,31

Zum Vergleich der Lichtempfindlichkeit von Mono- und Dimethylindigo wurde eine entwickelte und noch mit Benzol gefüllte Adsorptions-Säule dem Sonnenlicht bei 30° ausgesetzt. Nach 1 Stunde war die dunkelgrüne Zone über Gelb farblos geworden, während Monomethylindigo erst innerhalb 3 Tagen sich von Dunkelblau über Rotviolett nach Dunkelrot verfärbte und dann einen rotvioletten Körper vom Schmp. 284° lieferte, der schon bei 210—220° zu sublimieren begann (Kofler).

5. Die Weitermethylierung von N-Monomethyl-indigosol

N-Monomethylindigosol ist leichter löslich als N,N'-Dimethylindigosol. Aus der Methylierungsflüssigkeit scheiden sich zuerst 4-seitige glitzernde Täfelchen der Dimethylverbindung ab, aus der Mutterlauge nach 3-tägigem Stehen prismatische Kristalle, deren Oxydation eine rein blaue Farbstofflösung liefert. Sie lassen sich aus 10-proz. Kochsalzlösung umkristallisieren.

3,4 g N-Monomethyl-indigosol wurden in 30 ccm Wasser gelöst, und mit 45 ccm Dimethylsulfat und 100 ccm 42-proz. Natronlauge stark alkalisch binnen 15 Min. bei 40° methyliert, dann noch 1 Stunde bei 45—50° gerührt. Die oxydative Spaltung liefert 1,8 g eines grünen amorphen Pulvers, das aus Benzol umkristallisiert den Schmp. 182—183° zeigt und die richtigen Analysenzahlen für Dimethylindigo gibt.

II. N,N'-Diäthylindigo

1. Die Äthylierungsreaktion

20 g Anthrasol O von 27,5% Farbstoffgehalt wurden in 70 ccm Wasser bei mäßiger Wärme gelöst und mit 100—130 ccm Diäthylsulfat und 150 ccm 42-proz. Natronlauge wie bei der Methylierung behandelt. Die Temperatur wird auf 70—80° gehalten, kräftig turbiniert, nach dem Zutropfen noch 3 Stunden bei 80° gerührt. Die schon während der Äthylierung beginnende Abscheidung von Diäthyl-indigosol-Kristallen vermehrt sich beim Erkalten. Die oxydative Spaltung ergibt 6 g N,N'-Diäthylindigo (92% d. Th.).

Organische Lösungsmittel lösen grün, konz. Schwefelsäure, Überchlorsäure, Salzsäure geben tiefdunkelblaue Lösungen, die kürzere Zeit als die des Dimethylindigo beständig sind. Der Farbstoff sintert ab 150° und schmilzt bei 161°.

$C_{20}H_{18}O_2N_2$ (318,35)	Ber.	C 75,47	H 5,66	N 8,74
	Gef.	» 75,43	» 5,74	» 8,59

Es ist zweckmäßig, nicht den freien Farbstoff aufzubewahren, sondern das mit kleinen Mengen $NaHCO_3$ stabilisierte N,N'-Diäthyl-indigosol, das man dann jederzeit in analysenreinen Farbstoff überführen kann. N,N'-Diäthylindigo wurde in Eisessig mit konz. Salpetersäure kalt binnen 2—3 Stunden zum N-Äthylisatin oxydiert, das den Schmp. 94,5° zeigte.

2. Natriumsalz des N,N'-Diäthyl-indigweiß-dischwefelsäureesters

Das bei der Äthylierungsreaktion ausfallende Produkt enthält nur 70% wasserfreies Indigosol (N ber. 5,34; gef. 3,75). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser perlmutterglänzende, kristallwasserhaltige Prismen, die nicht so intensiv bitter schmecken als das Dimethylderivat. Bei 110—115° beginnt sich die Substanz zu zersetzen, wobei zunächst einige dunkel gefärbte Pünktchen entstehen, von denen aus die Umwandlung in ein blauschwarzes Pulver fortschreitet. Die wäßrige Lösung ist nur ganz schwach gelbstichig. Aceton, Alkohol, Pyridin lösen reichlich. In Eisessig erfolgt zunächst farblose Lösung, die sich beim Erwärmen — auch unter Luftabschluß — tief dunkelgrün färbt. Die Oxydation mit $FeCl_3$/HCl geht langsamer vor sich als bei der Dimethylverbindung, mit Rugglischer Standardlösung muß etwa 10 Min. auf 60° erwärmt werden. Dabei entsteht der Diäthylindigo in violett-blauen Nadeln, die auf Ton grünen Strich zeigen. Die oxydative Spaltung mit salpetriger Säure führt sofort zu braunen Produkten, die nicht genauer untersucht wurden.

Folgende Reinigungsmethode führt zu einem definierten *Hydrat des Diäthylindigosols.* 1,5 g des dreimal aus heißem Wasser umkristallisierten Rohprodukts werden in 35 ccm Methanol unter Erwärmen gelöst und bei 50° etwa 20 Min. umgeschwenkt, dann von ungelöstem anorganischem Salz (0,05 g) durch ein Faltenfilter getrennt. Nach dem Erkalten werden 50 ccm Äther zugegeben, die nichts mehr ausfällen. Hierauf werden noch 3×10 ccm Äther innerhalb einer viertel Stunde zugegeben, dann nach begonnener Krsitallisation feiner Nädelchen nochmals 50 ccm Äther, worauf man 2 Stunden in den Eisschrank stellt. Beim Umkristallisieren aus Wasser und zweistündigem Trocknen bei 40° erhält man ein Tetrahydrat.

$C_{20}H_{18}O_8N_2S_2Na_2 \cdot 4\,H_2O$ (596,52)					
	Ber.	C 40,27	H 4,40	N 4,70	H_2O 12,08
	Gef.	» 39,95	» 4,74	» 4,87	» 12,01

Zur Entwässerung wurde wie beim Dimethylderivat unter peinlichstem Luftausschluß im H.V. 5 Stunden bei 110° getrocknet. Zur Sicherstellung des H-Wertes wird eine Probe ohne V_2O_5 verbrannt.

$C_{20}H_{18}O_8N_2S_2Na_2$ (524,48)	Ber.	C 45,80	H 3,46	N 5,34
	Gef.	» 45,52	» 4,54, 3,90	» 5,69

3. N-Monoäthylindigo

20 g Anthrasol O werden in 100 ccm Wasser gelöst und bei p_H 10 mit 100 ccm 35-proc. Natronlauge und 60 ccm Diäthylsulfat bei 70° unter heftigem Rühren äthyliert, nachher noch 1 Stunde bei 90° gerührt. Nach dem Abkühlen etwa ausfallende Kristalle von N,N'-Diäthylindigosol werden abfiltriert, dann das Filtrat mit Salzsäure (1:1) schwach angesäuert und bei R.T. mit 5-proc. Eisen-(III)-chlorid-lösung versetzt.

Die abgeschiedenen blauen Flocken werden mit $^1/_2$ Litr. heißem Wasser nachgewaschen, dann bei 100° getrocknet und die filtrierte Benzollösung an Al_2O_3 chromatographiert. 3 g reiner N,-Monoäthylindigo, der am Kofler-Tisch den von Braakman angegebenen Schmp. von 245° zeigt. Ab 200° beginnt Sublimation von derben Prismen oder Nadeln.

III. N,N'-Dibenzylindigo

1. Die Benzylierungsreaktion

20 g Anthrasol O werden in 70 ccm Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst, von etwas Unlöslichem abfiltriert und dann mit 200 ccm 42-proc. Natronlauge und 30 ccm Benzylchlorid bei 90—95° binnen $^1/_2$ Stunde unter starkem Rühren benzyliert, worauf man noch 2 Stunden auf siedendem Wasserbad rührt. Am Boden des Rundkolbens setzen sich nur wenige rautenförmige Kristalle ab; die ölige braune Schicht, die auf der Lauge schwimmt, besteht vorwiegend aus Benzylalkohol und hält das z. Tl. kristallisierte Dibenzylindigosol zäh fest. Man trennt sie ab und schüttelt sie im Rundkolben mehrmals mit 150 ccm Äther durch. Dabei setzt sich im Kolben eine zähe, braune Masse ab, die man auf Ton streicht, mehrmals mit Äther oder Petroläther durchfeuchtet und dann 1 Woche über Paraffinschnitzeln i. V. trocknet. Dabei erhält man eine festes, gelbes kristallines Pulver, das aus Wasser wiederholt umkristallisiert wird. Diese Kristalle vereinigt man mit den aus der Laugeschicht abfiltrierten.

2. N,N-Dibenzylindigo

10 g des umkristallisierten N,N'-Dibenzyl-indigosols werden in 300 ccm Wasser gelöst und mit 400 ccm Rugglischer Standardlösung versetzt, worauf man 20 Min. auf 60° erwärmt und nach 1 Stunde Stehen den Farbstoff abfiltriert. Ausbeute 6 g, 61% der auf 20 g Anthrasol O berechneten Menge.

Organische Solventien lösen rein grün. Dibenzylindigo ist viel empfindlicher als das Dimethyl- und Diäthylderivat. Beim Eindampfen seiner benzolischen Lösung auf dem Wasserbade unter Luftzutritt entsteht z. T. Monobenzylindigo. Dibenzylindigo wird an Aluminiumoxyd stärker adsorbiert als das Monobenzylderivat und dabei zum Unterschied von letzterem zerstört. Den Schmp. fanden wir wie Braakman bei 165°.

$C_{30}H_{22}N_2O_2$ (422,49)	Ber.	C 81,42	H 5,01	N 6,33
	Gef.	» 81,08	» 5,18	» 6,39

Oxydation mit Salpetersäure in Eisessig liefert N-Benzylisatin, orangerote Nadeln vom Schmp. 129° (Korr. 131°)[12]).

3. Dinatriumsalz des N,N'-Dibenzyl-indigweiß-dischwefelsäureesters

Nach 3-maligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus heißem Wasser erhält man perlmutterglänzende rautenförmige Blättchen von kaum merklicher Gelbfärbung. In kaltem Wasser sind sie nur mäßig löslich, heiß leicht. Die kalte Lösung zeigt kaum bitteren Geschmack. Die Zusammensetzung der lufttrockenen Substanz entspricht der eines Tetrahydrats.

$C_{30}H_{22}N_2O_2S_2Na_2 \cdot 4\,H_2O$ (720,66)					
	Ber.	C 49,90	H 4,20	N 3,89	H_2O 10,00
	Gef.	» 49,96	» 4,60	» 4,17	» 9,95

[12]) O. Antrick, Liebigs Ann. Chem. **227**, 364 (1885), Schmp. 131°.

Die Trocknung und Analyse muß unter denselben Kautelen wie beim Dimethylderivat stattfinden.

$C_{30}H_{22}N_2O_2S_2Na_2$ (648,61)				
	Ber.	C 55,55	H 3,42	N 4,32
	Gef.	» 55,41	» (4,22)	» 4,26
	Gef.	» 55,19	» 4,08 3,60 (ohne V_2O_5)	

4. N-Monobenzylindigo

Wie Braakman gefunden hat, geht Dibenzylindigo bei einstündiger Behandlung mit Luftstrom in sied. Eisessig in Monobenzylindigo über. Wir fanden schon 5-stündige Behandlung in Benzol bei 60—65° im offenen Rundkolben dafür ausreichend. Bei Ausschluß von Luft tritt keine Veränderung ein. Die Entbenzylierung macht sich durch Übergang der Lösungsfarbe in Blau bemerkbar, nach dem Eindampfen hinterbleibt Monobenzylindigo, Schmp. nach vorherigem Sintern 210°.

Führt man die obige Benzylierungsreaktion mit nur 8 ccm Benzylchlorid binnen $1^1/_2$ Stunden durch, dann kann man ein Indigosolgemisch erhalten, aus dem das Monobenzylderivat als blaue Zone an Al_2O_3 isolierbar ist. 3 g N-Monobenzylindigo wurden aus 20 g Anthrasol O erhalten.

B. N,N'-Äthylen- und N,N'-Trimethylen-indigo

I. N,N'-Äthylenindigo

20 g Indigosol O (Farbstoffgehalt 27,50%) werden in 80 ccm Wasser aufgelöst und dazu im 5-Hals-rundkolben 40 ccm Äthylenbromid und 200 ccm 42-proc. Natronlauge im Verlauf einer Stunde bei 70° unter heftigem Rühren eingetropft. Man leitet von Anfang an sauerstofffreien Stickstoff durch das Gefäß und erhitzt noch 3 Stunden weiter. Nach 24 Stunden wird die ausgefallene rotgelbe bis braune Masse abfiltriert, mit Äther gewaschen und i. V. über $CaCl_2$ und Paraffinschnitzeln getrocknet. 4,3 g. Mit alkohol. Kali entsteht zwar eine gelbgrüne Fluoreszenz, aber braunstichiger als bei reinem Äthylenindigo. Daher wird die chromatographische Reinigung des N,N'-Äthylenindigosols vorgenommen. Nach Auflösung in 50 ccm Wasser wird an einer Al_2O_3-Säule (50 × 2,5 cm) adsorbiert; die Säule war 3 × mit Leitungswasser aktiviert, 1 Tropfen der Lösung pro Sek. trat durch. Mit 300 ccm dest. Wasser wird eluiert zu 5 Fraktionen, von denen Proben mit $FeCl_3$/HCl entwickelt wurden. Die ersten 3 gaben blauen Farbstoff, 4 und 5 eine braune bis grünbraune Fällung, die verworfen wurde. Die Fraktionen 1—3 wurden mit Rugglis Standardreagens oxydiert, der Farbstoff abgesaugt und mit h. W. gewaschen. Ausbeute 2,5 g (40%).

Der Farbstoff wird zur Trennung von etwas Indigo in 200 ccm Pyridin gelöst, filtriert, nochmals an Al_2O_3 adsorbiert, mit Pyridin (300 ccm) eluiert. Die intensiv violettblaue Hauptmenge des Eluats (200 ccm) wird durch eine Glasfritte 1 G 4 (Schott) filtriert und dann während 2 Stunden mit 450 ccm Äther in Anteilen von je 110 ccm versetzt, worauf sich braunviolette Täfelchen und Prismen abscheiden. Man stellt noch 24 Stunden in den Eisschrank und isoliert dann den Farbstoff, dessen Eigenschaften vollkommen der Beschreibung von Pummerer und Stieglitz[13]) entsprechen.

$C_{18}H_{12}O_2N_2$ (288,29)	Ber.	C 74,99	H 4,20	N 9,72
	Gef.	» 75,07	» 4,24	» 9,73

[13]) a. a. O.

Die Reinausbeute lag bei etwa 30%. Als Nebenprodukt entsteht ein violettroter Farbstoff, der nicht näher untersucht wurde.

Die Absorption von N,N'-Äthylenindigo steht der von Indigo nach Lage und Extinktionshöhe sehr nahe (vgl. V. Mitt. S. 196, 207). In der Salzbildung schließt sich Äthylenindigo an N,N'-Dimethylindigo an.

II. N,N'-Trimethylenindigo

20 g Indigosol O (wie bei I) werden in 70 ccm Wasser gelöst und in den 5-Halskolben von 1 l eingebracht. Bei 85—90° läßt man dazu 10 ccm Trimethylenbromid (1 Tropfen/Sek.) und 100 ccm 42-proc. Natronlauge (2—3 Tropfen/Sek.) zutropfen. Nach 10 Min. ist das Bromid, nach 15—20 Min. die Lauge zugetropft. Nach 10 Min. beginnt bereits die Abscheidung einer braunen harzigen Masse, nach 1 Stunde ist die Reaktion beendet. Nach Abgießen der nur schwach gelblichen Flüssigkeit streicht man das Harz auf Ton, durchfeuchtet mehrmals mit Benzol und trocknet über $CaCl_2$ und Paraffinschnitzeln; 15 g gelbbraunes Pulver, das neben anorganischen Salzen und Verunreinigungen das N,N'-Trimethylenindigosol enthält. Auf seine Reindarstellung wurde verzichtet, das Rohprodukt in 400 ccm Wasser aufgelöst, 15 Min. mit Tierkohle Merck gekocht und durch ein Faltenfilter filtriert.

Die Lösung wurde mit Salzsäure 1:1 schwach angesäuert und mit einem geringen Überschuß von Eisen-(III)-chloridlösung versetzt, wobei eine Temperatur unter 35° eingehalten wurde. Durch kräftiges Umschütteln flockt der Farbstoff gut filtrierbar aus. Man saugt ab und trocknet bei 40° i. V. Dabei wird in dem blaugrünen Farbstoffpulber eine grüne Komponente zerstört, die Lösungsfarbe in Pyridin kommt dann der richtigen schon nahe. Rohausbeute 4,1 g, 64,7%.

Zur Reinigung löst man in 140 ccm Pyridin ohne Erwärmung und chromatographiert an Al_2O_3 40 × 4 cm.

Vor dem Entwickeln: 3,5 cm intensiv grünschwarz, 30 cm intensiv rotstichig blau, 4 cm schwach schmutziggelbgrün.

Die Eluate mit 300 ccm Pyridin sind: Fr. I 40 ccm braungelb. Fr. II 25 ccm violett (Mischung I + III), Fr. III 180 ccm blauviolett, Fr. IV 30 ccm blau. IV enthält reinen, III fast reinen Trimethylenindigo. Sie werden im schwach evakuierten Exsiccator unter Stickstoff auf kleines Vol. eingedampft, die Mutterlauge noch mit Äther versetzt. Trimethylenindigo kristallisiert aus Pyridin in metallglänzenden Prismen oder Tafeln, die in der Durchsicht wie Äthylenindigo braunviolett erscheinen. Konz. Salzsäure löst blau, kalte konz. Schwefelsäure blaugrün, in der Hitze unter Sulfierung blau. In Petroläther ist der Farbstoff unlöslich, in Äther zum Unterschied von Äthylenindigo schwer mit violettem Ton löslich, wie überhaupt die Löslichkeiten gegenüber Äthylenindigo etwas besser sind. Benzol, Dioxan, Chlorbenzol, Amylalkohol lösen kalt mäßig mit blauer Farbe, die beim Erhitzen stark rotstichig wird. Eisessig löst ziemlich leicht mit rein blauer Farbe. Alkali spaltet aber ohne die charakteristische Fluoreszenz, die bei Äthylen- und Styrolindigo auftritt. Gegenüber Sauerstoff ist Trimethylenindigo beständiger als Äthylenindigo. Der Schmp. liegt bei 214° (korr. 220,5°) u. Zers. und Braunfärbung. Gleichzeitig sublimieren blaue Kristalle.

$C_{19}H_{14}O_2N_2$ (302,32)

Ber.	C 75,48	H 4,67	N 9,26
Gef.	» 75,69; 75,75	» 4,87; 4,98	» 9,31

Bei der Oxydation mit Salpetersäure in Eisessig entsteht in der Kälte eine rotbraune Lösung, aus der sich bei Kühlung rotorange Kristalle des Trimethylendiisatin abscheiden (140 mg aus 150 mg, 84,4% d. Th). Zweimal aus Eisessig

umkristallisiert zeigen sie den Schmp. 239° (Analyse I). Dieselbe Substanz wurde durch Synthese aus Isatinnatrium und Trimethylenbromid erhalten (Analyse II).

$C_{19}H_{14}O_4N_2$ (334,32)

Ber.	C 68,25	H 4,22	N 8,38
Gef.	» 68,02; 67,93	» 4,34; 4,51	» 8,15; 8,24

C. Alkylierung von halogenierten Indigweiß-dischwefelsäureestern

I. Anthrasol O 4 B

1. Methylierung

Das Indigosol aus 5,7,5',7'-Tetrabromindigo wurde uns dankenswerter Weise von der Fa. Durand & Huguenin, Basel, zur Verfügung gestellt. Das Präparat lieferte fast analysenreinen Tetrabromindigo, und zwar 66,99% davon (ber. 73,71), enthielt also 90,88% reines Anthrasol O 4 B. 20 g des Anthrasols wurden in 100 ccm heißen Wassers gelöst und mit 30 ccm 42-proc. Natronlauge und 230 ccm Dimethylsulfat (1 Tropfen/Sek.) bei 50—55° methyliert. Nach $1^1/_2$ Stunden ist die Methylierung beendet, doch wurde noch 2 Stunden bei 60—65° im 5-Halskolben weitergerührt.

Während der Reaktion erfolgt bereits Abscheidung eines fast farblosen, nur wenig gelbstichigen Pulvers, das aus Methanol mit Äther umgefällt wird. 5 g Dimethyl-tetrabromindigosol werden zur Darstellung des Farbstoffs in 200 ccm Wasser gelöst und mit 10 ccm Eisen-(III)-chloridlösung und 10 ccm Salzsäure (1:1) bei 70° oxydiert, der nahezu quantitativ ausgefallene Farbstoff mit Wasser und verd. Sprit gewaschen, filtriert und getrocknet.

N,N'-Dimethyl-5,7,5',7'-tetrabromindigo ist in den üblichen Solventien etwas leichter löslich als die Stammsubstanz, am besten in heißem Pyridin, während Benzol, Dioxan mäßig, Eisessig wenig löst. Alle Lösungen sind hell bis intensiv grün, konz. Schwefelsäure löst kalt und heiß blau, 60-proc. Überchlorsäure löst nicht im Gegensatz zu Dimethylindigo. Aus Pyridin gut ausgebildete Stäbchen, die am Koflertisch bei 220° grün schmelzen, größere Partikel bleiben im Zentrum unter Zersetzung ungeschmolzen blau, bei 230° färbt sich die Schmelze braun, aus ihr kristallisieren blaue Nädelchen. Die Küpe zeigt nur minimale Verwandtschaft zur Baumwollfaser.

$C_{18}H_{10}O_2N_2Br_4$ (605,94)

Ber.	C 35,68	H 1,66	N 4,62
Gef.	» 35,92	» 2,08	» 4,81

Die Oxydation mit Salpetersäure in Eisessig ergibt N-Methyl-5,7-dibromisatin vom Schmp. 182—183°[14]). Dessen 3-Anil bildet rote Kristalle, die bei 158° schmelzen (Zers.).

$C_{15}H_{10}ON_2Br_2$ (394,08)

Ber.	C 45,71	H 2,56	N 7,11
Gef.	» 45,70	» 2,66	» 7,33

Das Dimethyl-tetrabromindigosol wurde an Al_2O_3 chromatographiert, die dritte Fraktion der Elution, durch langsames Eindunsten in der Dunkelkammer zur Kristallisation gebracht, ist ein Dihydrat.

$C_{18}H_{10}O_8N_2Br_4S_2Na_2 \cdot 2\,H_2O$ (848,08)

Ber.	C 25,49	H 1,98	N 3,30	H_2O 4,25	Farbstoff 71,45
Gef.	» 25,64	» 1,90	» 3,41	» 3,93; 4,23	» 71,26

[14]) Vgl. die Beschreibung von M. Kohn und A. Ostersetzer, Mh. Chem. **34**, 791 (1913).

Die Oxydation zum Farbstoff läßt sich hier gut mit salpetriger Säure bei mäßiger Wärme durchführen. Im Dunkeln ist die Verbindung Monate haltbar, am Tageslicht wird sie bald grün. Im UV-Licht erscheint sie braunschwarz, während Dimethylindigosol hellviolett fluoresziert.

Das wasserfreie Präparat erhält man bei 6-stündigem Trocknen im H.V. über P_2O_5 bei 100°.

$C_{18}H_{10}O_8N_2Br_4S_2Na_2$ (812,05)

Ber.	C 26,61	H 1,24	N 3,45	Farbstoff 71,16
Gef.	» 26,54	» 2,04; 1,67	» 3,54	» 71,06

N-Monomethyl-5,7,5',7'-tetrabromindigo

Zum Studium der Entmethylierung des Dimethylderivats wurden 1,3652 g in 100 ccm Eisessig eingetragen, im Ölbad unter Einleiten von Luft 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Ein eingeschliffener Rückflußkühler wurde auf 50° gehalten, so daß der Luftstrom den gebildeten Formaldehyd mitnahm, der in 2 eisgekühlten Waschflaschen mit je 50 ccm Wasser, in einer dritten mit 20 ccm einer Auflösung von Dinitrophenylhydrazin in 2n-HCl gewaschen wurde. Letztere ergab keine Fällung, die erste und zweite 0,1412 g Dinitrophenylhydrazon, entsprechend 29,82% d. Th. an gebildetem Formaldehyd. Aus der Reaktionslösung wurden 0,4085 g Monomethyltetrabromindigo (30,63%) isoliert, der aus der blauen Nitrobenzollösung in haarfeinen Nadeln kristallisiert. Zersetzung bei 300° unter Braunfärbung.

$C_{17}H_8O_2N_2Br_4$ (591,93) Ber. C 34,50 H 1,36 N 4,73
Gef. » 34,69 » 1,41 » 4,83

2. Äthylierung von Anthrasol O 4 B

Ohne auf Einzelheiten einzugehen, die der Dissertation entnommen werden müssen, geben wir hier nur kurz die Hauptergebnisse. Die in analoger Weise zu 1. durchgeführte Äthylierung mit Diäthylsulfat liefert ein N,N'-Diäthyl-5,7,5',7'-tetrabromindigosol-tetrahydrat, das aus Äthanol-Wasser in farblosen Stäbchen kristallisiert, die sich bei 121° unter Bildung schwarzer Punkte zersetzen.

$C_{20}H_{14}O_8N_2Br_4S_2Na_2 \cdot 4\,H_2O$ (912,16)

Ber.	C 26,33	H 2,43	N 3,07	H_2O 7,90	Farbstoff 69,51
Gef.	» 26,78; 26,63	» 2,69; 2,34	» 2,99	» 8,10	» 69,40

Auch das entwässerte Salz gab stimmende Analysenwerte.

Auch ein kristallisiertes Anilin- und Pyridinsalz des Indigosols wurde dargestellt und analysiert. Ein Mol Indigosol bindet je 2 Mol der Basen.

Chromatographische Trennung von Diäthyltetrabrom-indigosol und Tetrabromindigosol. Je 20 ccm 0,1-proc. Lösungen beider Indigosole wurden zusammen mit 50 ccm Wasser auf eine Al_2O_3-Säule 180 × 25 aufgegeben, nach dem Einsickern wurde durch fraktioniertes Aufgießen von je 5 ccm Wasser entwickelt. In der 6. Fraktion erschien Indigosol O 4 B, in der 7.—12. Fraktion beide, in der 13. nur Diäthyltetrabromindigosol. Bei einmaliger Chromatographie in Wasser ist der Trennungseffekt nur mäßig, bei den wasserfreien Indigosolen in Pyridin ist er besser.

Der N,N'-Diäthyl-5,7,5',7'-tetrabromindigo wird aus dem Indigosol mit 5-proc. Eisen-(III)-chloridlösung in dunkelgrünen Flocken gefällt und aus Pyridin umkristallisiert. Beim Sieden der Pyridinlösung beginnt bereits Entalkylierung, die an der zunehmenden Blaufärbung ersichtlich ist. Also rasch arbeiten oder Luft ausschließen.

$C_{20}H_{14}N_2O_2Br_4$ (633,99)

Ber.	C 37,89	H 2,23	N 4,42
Gef.	» 37,68; 37,42	» 2,26; 2,18	» 4,81

Auch hier wurde Äquivalenz des bei der Entäthylierung gebildeten Acetaldehyds mit dem isolierten Monoäthyl-tetrabromindigo dargetan. Dieser bildet, aus Eisessig, kupfrig glänzende Nadeln, die sich in allen Solventien blau lösen. Heißes Nitrobenzol oder Pyridin lösen leicht. Schmp. im Block 225°.

$C_{18}H_{10}O_2N_2Br_4$ (605,96)	Ber.	C 35,68	H 1,66	N 4,62
	Gef.	» 35,98	» 1,91	» 4,86

N-Äthyl-5,7-dibromisatin wurde durch Oxydation mit Salpetersäure in Eisessig erhalten, Schmp. 128—129°.

Um direkt zum Monoäthylfarbstoff zu kommen, wurde eine Äthylierung von Anthrasol O 4 B mit Kaliumäthylsulfat durchgeführt. 10 g Indigosol, 60 ccm Wasser, 15 ccm 42-proc. Natronlauge werden im 5-Hals-Kolben durch Zutropfen von 150 g Kaliumäthylsulfat in 200 ccm Wasser und 200 ccm 42-proc. Natronlauge bei 70—75° innerhalb 2 Stunden alkyliert, dann noch 50 g festes Kaliumäthylsulfat in kleinen Anteilen innerhalb $^1/_2$ Stunde eingebracht und 3 Stunden bei 80° gerührt. Durch fraktionierte Kristallisation des Indigosols wie der aus den 3 Fraktionen erhaltenen Farbstoffe erhielt man 400 mg Monoäthyltetrabromindigo (5,7%) vom Schmp. 225° und 30 mg Diäthyltetrabromindigo (0,41%). Grundsätzlich ist also Kaliumäthylsulfat zu brauchen, doch müßte man wesentlich länger äthylieren. In Sodalösung trat mit Anthrasol O 4 B keine Alkylierung ein.

3. Benzylierung von Anthrasol O 4 B

Aus dem unter analogen Bedingungen wie das nicht bromierte Produkt zunächst harzig ausfallenden Dibenzylindigosol läßt sich der grüne N,N'-Dibenzyl-5,7,5',7'-tetrabromindigo mit Eisen-(III)-chloridlösung in einer Ausbeute von 87,6% gewinnen.

Aus der grünen CCl_4-Lösung kristallisieren auf vorsichtigen Ätherzusatz prismatische Stäbchen, die unter N_2 bei 157—160° merklich unter Verfärbung nach Violett sintern und bei 163—164° schmelzen. Benzol, Pyridin lösen mäßig, besser Chloroform, Dioxan und CCl_4.

$C_{30}H_{18}O_2N_2Br_4$ (758,12)	Ber.	C 47,53	H 2,39	N 3,70
	Gef.	» 47,23	» 2,72	» 3,62

Die Kristalle des N,N'-Diäthyltetrabrom-indigosolhydrats lösen sich in Wasser farblos mit schwach bitterem Geschmack auf.

Mit Salpetersäure in Eisessig erhält man aus dem dibenzylierten Farbstoff das N-Benzyl-5,7-dibromisatin von ziegelroter Farbe, die beim Erwärmen gelb wird. Schmp. 149—150°.

$C_{15}H_9O_2NBr_2$ (395,06)	Ber.	C 45,60	H 2,30	N 3,95
	Gef.	» 45,75	» 2,52	» 3,80

II. Anthrasol O 4 G

Das uns von den Farbwerken Hoechst in dankenswerter Weise überlassene Anthrasol O 4 G, das sich vom 4,4'-Dichlor-5,5'-dibromindigo ableitet, lieferte bei der Oxydation 28,40% Farbstoff, der analysenrein war. Die Methylierung von 20 g Anthrasol O 4 G, in 100 ccm Wasser gelöst, wurde wie üblich mit 150 ccm Dimethylsulfat und 180 ccm 42-proc. Natronlauge bei 60° binnen $1^1/_2$ Stunde durchgeführt, dann noch 1 Stunde bei 70° weitergerührt. Das abgesaugte Natriumsalz wurde in $^1/_2$ l heißem Wasser gelöst, kurz mit etwas Tierkohle gekocht und dann mit kleinem Überschuß von $FeCl_3$-Lösung zum N,N'-Dimethyl-4,4'-dichlor-5,5'-dibrom-indigo oxydiert. Ausbeute an grünem Farbstoff 5,71 g, 95% d. Th. Aus Nitrobenzol durch Petroläther grüne, etwas blaustichige

mikr. Nadeln. Beim Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Nitrobenzol färbt sich die anfangs grüne Lösung durch Entmethylierung blau. Beim Sintern ab 200° geht die Verbindung in eine dunkle Masse über. Schmp. 209°.

$C_{18}H_{10}O_2N_2Cl_2Br_2$ (517,02)	Ber.	C 41,81	H 1,95	N 5,42
	Gef.	» 41,84	» 2,30	» 5,55

Aus der gelben Küpe zieht auch dieser Farbstoff nicht auf Baumwolle.

Die völlige Entalkylierung des Farbstoffs trat beim 8-stündigen Durchleiten von Luft durch eine Lösung von 2 g Farbstoff in 150 ccm am Rückflußkühler siedenden Eisessig ein. Der Formaldehyd wurde als Dinitrophenylhydrazon abgeschieden, der aus der Reaktionslösung isolierte Farbstoff erwies sich als methylfrei.

$C_{16}H_6O_2N_2Cl_2Br_2$ (488,97)	Ber.	C 39,30	H 1,24	N 5,73
	Gef.	» 39,44	» 1,83	» 5,68

Für den Monomethylfarbstoff würden die Werte C 40,59, H 1,60 betragen.

Die Oxydation des Dimethylfarbstoffs mit Salpetersäure in Eisessig ergab das rote N-Methyl-4-chlor-5-brom-isatin, aus Eisessig Schmp. 256°. Bei der kalten Oxydation fiel das Isatin zunächst braun an, doch zeigte es keinen verschiedenen Schmp. Wenn man die Oxydation unter Zugabe von Eisessig am Rückflußkühler noch 20 Min. weiterführt, erhält man das ziegelrote Isatin, das im UV-Licht schwarz erscheint.

$C_9H_5ONClBr$ (274,52)	Ber.	C 39,37	H 1,85	N 5,10
	Gef.	» 39,37	» 2,04	» 5,01

Analog wurde die Äthylierung des Anthrasol O 4 G durchgeführt. N,N'-Diäthyl-4,4'-dichlor-5,5'-dibromindigo bildet aus Pyridin mit Äther gefällt grüne Prismen vom Schmp. 169°, Sintern ab 165°.

$C_{20}H_{14}O_2N_2Cl_2Br_2$ (545,07)	Ber.	C 44,05	H 2,59	N 5,14
	Gef.	» 44,15	» 2,94	» 5,18

Die Entäthylierung in sied. Nitrobenzol mit Luftdurchleiten bis zur Blaufärbung war in 45 Min. zum Monoäthylfarbstoff forgeschritten. 35% d. Th. an Acetaldehyd (als Dinitrophenyl-hydrazon) entsprachen 43,54% d. Th. an Monoäthyl-4,4'-dichlor-5,5'-dibromindigo, der die stimmenden Analysenzahlen lieferte. In Lösungsmitteln ist der Farbstoff ziemlich schwer löslich, bis 300° bleibt er ungeschmolzen.

Die Oxydation des Diäthylfarbstoffs gab das N-Äthyl-4-Chlor-5-bromisatin, rote Nadeln vom Schmp. 179—180° mit stimmender Analyse.

Die Benzylierung von Anthrasol O 4 G lieferte das Dibenzylderivat des Dichlor-dibrom-indigo, grüne Prismen vom Schmp. 130°, die wesentlich leichter in organischen Solventien löslich sind als das Dimethylderivat.

$C_{30}H_{18}O_2N_2Cl_2Br_2$ (669,21)	Ber.	C 53,84	H 2,71	N 4,19
	Gef.	» 54,26	» 3,09	» 4,50

Das durch Oxydation erhältliche Isatin schmilzt bei 211—212°.

D. Alkylierung der Leukoschwefelsäureester von unsymmetrischen Indigoiden mit nur einer NH-Gruppe

I. 5,7-Dichlor-thionaphthen-2-(4'methyl-5'-chlor-7'methoxyindol)-2'-leukoindigo-dischwefelsäureester oder Anthrasoldruckblau I B

Das von den Farbwerken Hoechst überlassene Produkt lieferte eine Ausbeute von 23,6% an fast analysenreinem Farbstoff. Zur Methylierung wurden 20 g Indigosol in 100 ccm Wasser gelöst und mit 200 ccm Dimethylsulfat und

250 ccm 42-proc. Natronlauge bei 50—60° binnen 3 Stunden methyliert. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Indigosol abfiltriert und i. V. getrocknet. Mit Standardlösung von Ruggli bildet sich bei 50° ein blaugrüner Farbstoff, der aber die Methylgruppe schon bei der Oxydation z. T. verloren hat, worauf der Formaldehydgeruch hindeutet. Auch das benzylierte Indigosol lieferte nur entalkylierten Farbstoff zurück.

II. 4-Chlornaphthalin-2-(4'-methyl-5'-chlor-7'-methoxy-indol)-2'-leukoindigo-dischwefelsäureester oder Anthrasoldruckblau IGG

Der von den Farbwerken Hoechst überlassene Leukoester stellt ein graues Pulver dar, das 38,05% an wasserfreiem Leukoester-natriumsalz enthält, da es 24,80% Farbstoff liefert. 20 g des Präparats werden in 100 ccm Wasser gelöst und mit 100 ccm Dimethylsulfat (1 Tropf./sec) und 150 ccm 42-proc. Natronlauge (3—4 Tropf./sec) stark alkalisch unter heftigem Rühren bei 55—60° methyliert. Nach $1^1/_2$ Stunden ist die Reaktion beendet, nach 3 Stunden Abkühlung wird das Gemisch des alkylierten Indigosols mit viel Natriumsulfat abgesaugt und i. V. bei 40° getrocknet. Salz (a) und Filtrat (b) werden getrennt aufgearbeitet.

Die Salzmenge wird in 350 ccm Wasser gelöst, mit Salzsäure (1:1) schwach angesäuert und mit 10 ccm kalt gesättigter Kaliumbichromatlösung versetzt. Die anfänglich grünliche Fällung der Küpensäure verwandelt sich rasch in eine violette flockige Fällung. Beim kurzen Erwärmen auf 55° unter Rückfluß färben sich die Flocken dunkelgrün, noch kein Formaldehydgeruch. Erst nach 15 Min. bei 60—70° treten Formaldehyd und zunehmende Blaufärbung durch Entalkylierung auf. Nach 30 Min. sind 90° erreicht, worauf noch 10 Min. gekocht wird. 2,90 g dunkelblauer Farbstoff und 1,10 g Formaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon (Mischschmp. 167°) wurden isoliert. Die Analyse des Farbstoffs stimmt auf das entmethylierte Produkt $C_{20}H_{15}O_3NCl_2$.

Auch das obige Filtrat (b), das mit $FeCl_3$ in schwach salzsaurer Lösung bei 90° oxydiert wurde, liefert entmethylierten Farbstoff. Im ganzen wurden 4,68 g Indigo IGG zurückgewonnen (94,36% d. Th.) und 2,05 g Formaldehyd-dinitrophenylhydrazon (80,50% d. Th.). Beim Absaugen des Farbstoffs treten Formaldehydverluste im Filtrat auf. Der isolierte Farbstoff ist unlöslich in Alkali, also nicht am Methoxyl entmethyliert worden.

5 g des obigen salzhaltigen N-Methylindigosol-Rohprodukts wurden durch Umfällen aus Alkohol-Äther gereinigt, nach dem Trocknen in 80 ccm Wasser gelöst, mit Salzsäure schwach angesäuert und mit 5 ccm 10-proc. Kaliumbichromatlösung tropfenweise versetzt. Zunächst braune, rasch über rotbraun violett werdende Fällung. Nun wurde vorsichtig auf dem Wasserbad bis 80° erwärmt, bis die Fällung rein grün war, dann sofort auf 15° abgekühlt und abgesaugt und i. V. bei R.T. getrocknet. Benzol, Chloroform, Dioxan, Pyridin, Anilin, Nitrobenzol lösen rein grün, beim kurzen Erwärmen durch Entalkylierung Verfärbung nach Blau. Kristallisation und Analysenreinheit wurden nicht erreicht, obwohl ganz vorwiegend der methylierte Farbstoff vorliegt.

Die Äthylierung von Anthrasoldruckblau IGG wurde mit 10 g, 50 ccm Diäthylsulfat und 100 ccm 42-proc. Natronlauge bei 70° in der üblichen Weise binnen 3 Stunden durchgeführt, mit 200 ccm Wasser verdünnt und filtriert. Das in dem Filtrat enthaltene Indigosol liefert mit $FeCl_3$ bei 30° einen violetten Farbstoff, der bei 60° grün und bei 90° blau wird, wobei schließlich Acetaldehyd auftritt. 2,7 g Indigo IGG, 1,2 g Acetaldehyd-dinitrophenylhydrazon (Misch-Schmp. 166°).

Der Farbstoff beginnt bei 230—240° in blauvioletten Nädelchen zu sublimieren und schmilzt bei 314—315° (korr.) blau. Er ist in Alkali unlöslich.

III. Alkylierung von Indigosol AZG, dem Dischwefelsäureester des Anthracen-2-(5',7'-dibromindol)-2'-leukoindigo (Leukoalizarin-indigo G)

Dieses Indigosol wird heute von den Farbwerken nicht mehr geführt, doch war die Firma Durand & Huguenin, Basel, so freundlich, es für uns in ihrem Laboratorium herstellen zu lassen. Wir danken dafür bestens. Das Präparat lieferte 64,0% Farbstoff. Hier sind die Alkylierungsprodukte im Gegensatz zu D I und II wohlkristallisiert und beständig.

Methylierung. 20 g AZG werden in 100 ccm Wasser gelöst und mit 150 ccm Dimethylsulfat und 200 ccm 42-proc. Natronlauge bei 60° unter kräftigem Rühren alkyliert. Nach $1^1/_2$ Stunden ist alles eingetropft, eine weitere Stunde wird bei 60—70° gerührt, dann abgekühlt. Die nach einigen Stunden abgesaugte Kristallmasse wird heiß in $^1/_2$ Ltr. Wasser gelöst, mit Tierkohle 15 Min. gekocht und mit kleinem Überschuß 5-proc. $FeCl_3$-Lösung in schwach salzsaurer Lösung zum Farbstoff oxydiert.

Aus Pyridin/Äther dunkelgrüne Prismen, die in Pyridin, Chloroform, Anilin, Nitrobenzol ziemlich leicht löslich sind. Auch hier wird bei längerem Kochen Verfärbung nach Blau beobachtet. Benzol, Aceton, CCl_4 lösen schwer bis mäßig, konz. Schwefelsäure olivgrün. Bis 210° bleibt der Farbstoff im Röhrchen grün, wird dann zunehmend dunkelblau, bei 271° Schmp. (Zers.) und Sublimation.

$C_{23}H_{13}O_2NBr_2$ (495,17)	Ber.	C 55,79	H 2,65	N 2,83
	Gef.	» 55,99	» 2,80	» 3,09

Zur Isolierung des Indigosols wird die obige Lösung nicht oxydiert, sondern auf 150—200 ccm eingeengt, die abgeschiedene harzige Masse auf Ton getrichen und i. V. getrocknet. Das gelbe Pulver wird mit Sprit ausgekocht und mit Äther gefällt, schwach gelbliche derbe Nadeln, die ein Hydrat des N-Methylindigosols darstellen und zur Farbstoffbestimmung bei 100° im N_2-H.V. getrocknet wurden.

$C_{23}H_{13}O_8NBr_2S_2Na_2$ (701,28) Ber. Farbstoff 70,61% ¡Gef. 70,33%

Äthylierung. Die Äthylierung wurde analog der Methylierung mit 20 g Indigosol AZG binnen 30 Min. durchgeführt, wobei die Temperatur bei 70—80° gehalten und dann noch 1 Stunde weitergerührt wurde. Die Ausbeute an grünem, äthyliertem Farbstoff betrug 84,9%. Schmp. 258°, ab 215° Sublimation blauer Nädelchen.

$C_{24}H_{15}O_2NBr_2$ (509,20)	Ber.	C 56,61	H 2,97	N 2,75
	Gef.	» 56,70	» 3,10	» 2,75

Das äthylierte Indigosol kann wie die Methylverbindung in gelblichen, derben Nadeln erhalten werden, die in Sprit, Methanol, Pyridin fast farblos löslich sind.

Benzylierung. Der analog mittels Benzylchlorid dargestellte benzylierte Farbstoff ist etwas leichter löslich in organischen Mitteln als die Methylverbindung. Bei 205° entsteht eine blauschwarze Schmelze. Kristallisation aus CCl_4 mit Äther.

$C_{29}H_{17}O_2NBr_2$ (571,26)	Ber.	C 60,96	H 3,00	N 2,45
	Gef.	» 61,05	» 2,88	» 2,16

Das wasserfreie Indigosol liefert 73,48% Farbstoff (ber. 73,28).

Über die Absorptionsspektren von Indigofarbstoffen und ihren Salzen mit Säuren

5. Mitteilung über Indigofarbstoffe[1])

Von *Rudolf Pummerer, Fritz Meininger, Georg Schrott* und *Helmut Wagner*

Mit 7 Figuren im Text

Die Tatsache, daß Indigo wie viele andere Farbstoffe in verschiedenen Lösungsmitteln wechselnde Farbe von Purpur (Paraffinöl, Dampfzustand) bis Blau (Anilin, Phenol) zeigt, wurde seinerzeit an Hand der von uns aufgefundenen, leichter löslichen N,N'-Styrolindigofarbstoffe von Pummerer und Fiesselmann[2]) wie von Scheibe und Mitarbeitern[3]) genau untersucht. Es ergab sich, daß das Molekulargewicht der Farbstoffe in den roten und blauen Lösungen das gleiche ist, also keine Assoziation in den blauen Lösungen eintritt, wie das an einer p-Toluidinlösung von Indigo kryoskopisch beobachtet worden ist[4]). R. Kuhn knüpfte hieran die Bemerkung[4a]): „Danach ist es wahrscheinlich, daß die blaue Farbe mit einer Tendenz zur Assoziation zusammenhängt." L. F. Fieser und M. Fieser betonen in ihrem Lehrbuch (S. 975) diesen Punkt sehr stark und treten ebenfalls für die Quadrupolform (I von Kuhn) ein, die auch den hohen Schmelzpunkt des Indigo begreiflich mache.

Hierzu ist zu sagen, daß andere polare Lösungsmittel wie Phenol oder Anilin und sonstige Solvenzien, die Indigo blau lösen, diesen doch im monomolekularen Zustand enthalten, ebenso p-Toluidin beim Siedepunkt[4]). Scheibe hat schon darauf hingewiesen (a. a. O. S. 247), daß auch Assoziation ohne optische Wirkung möglich ist und beim Indigo vorliegt.

An den Styrolindigo-Farbstoffen konnten wir auch nachweisen, daß kein Gleichgewicht zwischen roten und blauen Formen besteht. Vielmehr wird die Solvatochromie rot-blau durch den fehlenden oder vorhandenen Dipolcharakter des Lösungsmittels bedingt, der die Lage der Mesomerie beeinflußt. Übrigens wird die Lösungsfarbe keineswegs immer mit dem Dipolcharakter des Lösungsmittels vertieft[4b]). Denn Acetonitril (DK 38,8) löst Indigo violettstichiger als

---

[1]) 1. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **544**, 206 (1940); 2. Mitt. Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1072 (1942); 3. Mitt. Ber. **80**, 242; 4. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **590**, 173 (1954).

[2]) 1. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **544**, 213 (1940).

[3]) Liebigs Ann. Chem. **544**, 240 (1940).

[4]) Beckmann, Gabel u. a. siehe Beilstein, Hauptw. XXIV, 421.

[4a]) Naturwissenschaften **20**, 621 (1932).

[4b]) K. Dimroth hat in zahlreichen Fällen bei „vorwiegend unpolaren Farbstoffen" Parallelität der Farbvertiefung mit zunehmender DK des Lösungsmittels nachweisen können, bei „vorwiegend polaren Farbstoffen" das Gegenteil. Angew. Chem. **60**, 70 (1948), Mitt. d. Marburger Naturwiss. Ges. 1953, Heft 3, S. 3—49.

Chloroform (DK 5,1) oder Toluol (2,3). Hier scheinen Hydroxyl- oder Aminogruppen — vielleicht unter Bildung von Solvaten mit Wasserstoffbrücken — besondere Möglichkeiten der Polarisierung und damit Farbvertiefung zu besitzen.

Wir haben in den letzten Jahren[5]) die Absorptionsspektren von Indigo, N,N'-Dimethylindigo und ihren Salzen mit Säuren im Anschluß an die erste Arbeit eingehender studiert, um das Gewicht polarer und o-chinoider Grenzformeln zu prüfen, wie sie mehrfach aufgestellt worden sind[6]).

A. Absorption der Indigofarbstoffe

Schon bei der Synthese des N,N'-Äthylenindigo[7]) wurde darauf hingewiesen, daß seine Farbe rotstichiger als die von Indigo ist, während N,N'-Dimethylindigo grüne Lösungen gibt. Nach genauer Messung der Absorptionsspektren in Chloroform können wir jetzt exakt N,N'-Dimethylindigo, Indigo, N,N'-Äthylenindigo und N,N'-1,2-Vinylenindigo[8]) vergleichen (Fig. 4). Indigo hat λ_{max} bei 610 mμ (log ε 4,24, Kurve 3). Die doppelte Methylierung am Stickstoff ergibt Verschiebung von λ_{max} nach längeren Wellen um 40 mμ nach 650 (log ε 4,25, Kurve 4). N,N'-Äthylen-indigo hat λ_{max} bei 570 mμ (log ε 4,04), zeigt also eine Verschiebung des Maximums nach kürzeren Wellen um 40 mμ gegenüber Indigo. N,N'-1,2-Vinylenindigo absorbiert noch kurzwelliger: λ_{max} 556 (log ε 3,9). Der „Kurzschluß" der beiden N-Methylgruppen des Dimethylindigo zum Äthylenindigo verschiebt also das Maximum um 80 mμ nach kürzeren Wellen. Aber nicht nur der Kurzschluß, auch die erzwungene *cis*-Stellung beim Äthylenindigo bewirkt, wie wir heute wissen, Farbaufhellung (Brode und Mitarb. *cis*-Thioindigo)[8a]).

Im Ultraviolett zeichnet sich der Indigo gegenüber dem Dimethyl- und Äthylenindigo und den Indigosalzen (s. u.) durch ein äußerst schmales λ_{max} 285 mμ von hoher Extinktion (log ε 4,63) aus, das auf den breiteren Untergrund der Kurve aufgesetzt erscheint. Äthylen- und Vinylen-indigo sind photographisch gemessen, Indigo und Dimethylindigo sowie die meisten folgenden Aufnahmen wurden mit dem Zeiss-Opton-Spektrographen aufgenommen, der die unmittelbare Ablesung von E gestattet. Herr G. Scheibe hatte

[5]) Diss. Gg. Schrott, Erlangen 1949; Diss. Fr. Meininger, Erlangen 1952.

[6]) Claasz, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 1015 (1912); **49**, 2079 (1916) R. Kuhn a. a. O., vgl. Formel I dieser Mitt. Arndt-Eistert in Eistert, Tautomerie und Mesomerie, S. 189 (Verlag F. Enke, Stuttgart 1938).

[7]) 2. Mitt.

[8]) 3. Mitt.

[8a]) J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1487 (1951) und **76**, 1034 (1954); J. Res. nat. Bur. Standards **47**, 170 (1951).

die Freundlichkeit, seine frühere Absorptionsmessung von Indigo in Chloroform auf das UV-Gebiet auszudehnen und fand befriedigende Übereinstimmung mit unserer Kurve. Das UV-Maximum bei 285 mμ zeigt bei ihm noch eine schmale Schulter im Abfall gegen das kurzwellige UV bei λ 280—275 mμ.

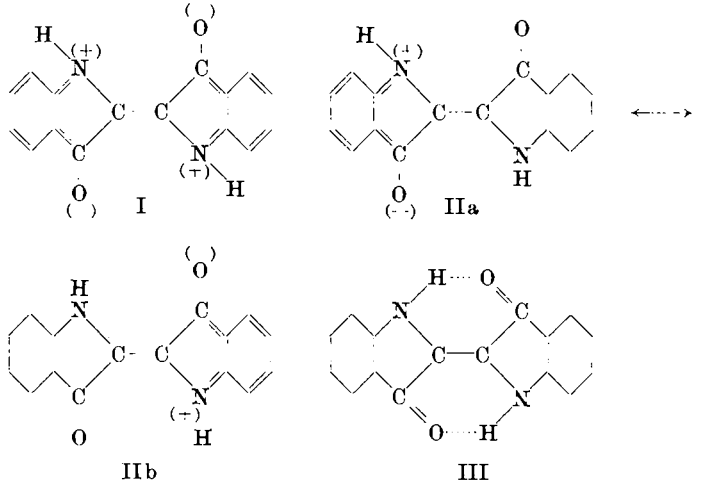
Die üblichen organischen Lösungsmittel lösen Dimethylindigo ganz malachitgrünartig, wie schon Friedländer bemerkte. Daß die Farbvertiefung gegenüber Indigo auf einer stärkeren Polarisierung beruht, kann man außer auf Grund der theoretischen Betrachtungen Diltheys[9]) auch aus folgendem schließen: Indigo wird bei der Adsorption an Aluminiumoxyd grün aufgenommen, was nach Weitz und Schmidt[10]) auf Polarisation beruht. Die gleiche Farbvertiefung zu grün durch den Eintritt zweier Methylgruppen an den Stickstoffatomen kann man daher in gleicher Weise deuten. Im Dimethylindigo ist ein solcher Grad von Polarisation erreicht, daß seine Adsorption an Aluminiumoxyd keine Farbvertiefung — etwa nach Gelbgrün — hervorzurufen vermag. Dilthey ist der Meinung, daß die Polarisation auf die CO-Gruppe beschränkt bleibt, „weil die Anlegung eines Pols an die NH-Gruppen diese ihres auxochromen Charakters entkleiden würde". Dieser Einwand gilt nur für die doppelt o-chinoide Formel von R. Kuhn (I, die modernisierte Formel von Claasz), nicht für eine „halbchinoide", wo die andere Hälfte als Indoxyl-Rest auxochrom wirken kann (IIa und b). Außerdem wirkt der negativ geladene phenolartige Sauerstoff auch auxochrom. Daß ein positiver Carbonylkohlenstoff kein Elektron des o-ständigen Stickstoffs anziehen soll, ist schwer vorstellbar. Es ist nur fraglich, ob eine wirklich ganz o-chinoide Formulierung der einen Hälfte berechtigt ist und nicht die Vorstellung einer gewissen Elektronenverschiebung im Sinne von δ^+ am Stickstoff und δ^- am Carbonylsauerstoff genügt. Die UR-Absorption spricht für die Anwesenheit der Carbonylgruppe[8a]). Die Absorption im Sichtbaren und UV weicht von der der vielleicht o-chinoid gebauten Salze (s. B.) erheblich ab. Eigentliche Chinonreaktionen des Indigo, z. B. Kernadditionen, sind nicht bekannt. Auch bei mehrstündigem Kochen mit Anilin tritt normale Anilbildung ein. Daß N,N'-Dimethylindigo bei der Reaktion mit Bromwasserstoff zum Teil kernbromiertes Hydrobromid liefert (s. Anal. Teil), darf höchstens für eine chinoide Formulierung der Salze (Wanderung des Br^- vom Imoniumstickstoff in den Kern) geltend gemacht werden, obwohl diese Eigenschaft auch lediglich eine Folge des Oxydationspotentials von Dimethylindigo sein kann.

[9]) Angew. Chem. **54**, 47 (1941).

[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 2099 (1939). Das farblose Triphenylchlormethan wird an Aluminiumoxyd ebenfalls unter Polarisation gelb adsorbiert.

Die hohe Bedeutung der Benzolkerne für das Zustandekommen der blauen Farbe geht aber jedenfalls daraus hervor, daß substituierte Pyrrolindigos nur ziegelrot[10a]) bis rotbraun gefärbt sind. Im Gegensatz dazu zeigt Thiophenindigo-dicarbonsäure schon den blauroten Ton des Thioindigo[10b]).

Dilthey[9]) setzt den Indigo als „Carbonylfarbstoff mit semipolarer CO-Gruppe in direkte Parallele mit Aminoderivaten des Anthrachinons und Phenanthrenchinons, deren auffallend tiefe Farbe und Farbstoffnatur auch nur durch Annahme innerer Carbeniumsalze in den CO-Gruppen eine befriedigende Erklärung finden können". α- und β-Aminoanthrachinon werden aber von starker Salzsäure sofort zu farblosem Hydrochlorid[10c]) aufgehellt im Gegensatz zu Indigo.



I IIa IIb III

B. Die Salze der Indigofarbstoffe

1. Einsäurige Salze

Mit Halogenwasserstoffsäuren bilden sowohl Indigo[17]) wie Dimethyl- und Äthylenindigo nur einsäurige Salze, aber die letzteren beiden wie die Styrolindigos lösen sich in starker wäßriger Salzsäure im Gegensatz zu Indigo auf. Indigo bildet mit Schwefelsäure ein

[10a]) z. B. Bis-(5 methyl-4-carboxy-pyrrol-2)-indigo, Benary und Silbermann, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1368 [1913].

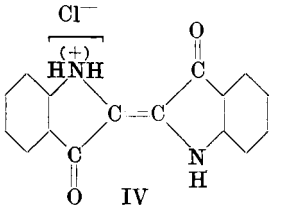
[10b]) Fiesselman, Schipprak, Zeitler, Chem. Ber, **87**, 842 (1954).

[10c]) Vgl. auch 1-Dimethylamino- und 1-Monomethylaminoanthrachinon Beilstein, Hauptw. XIV, 179; β-Dimethylamino-anthrachinon Haller u. Goyot, Bull. soc. chim. (3) 25, 206.

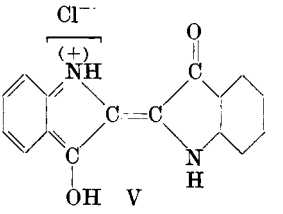
[11]) Liebigs Ann. Chem. **325**, 196 (1903).

Mono- und Disulfat[12]), aber nur ein Monoperchlorat, während Dimethyl- und Äthylenindigo Di-perchlorate bilden. 1,2-Vinylenindigo bildet keine derartigen Salze.

Bei einer normalen Salzbildung an der auxochromen NH-Gruppe des Indigo nach Formel IV sollte man Farbaufhellung erwarten. Wenn er dagegen nach einer o-chinoiden und polaren Formel (II) reagiert, dann fände Salzbildung am Chromogen statt zu V, womit nach Erfahrungen bei Azomethinen u. a. eine Farbvertiefung vereinbar wäre[13]).



IV

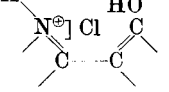


V

Wir haben nach Binz und Kufferath[11]) mehrere Salze des Indigos dargestellt und beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die Chloroform- oder Eisessiglösung von Indigo Farbvertiefung beobachtet. Die Messung der Absorptionsspektren der Salzlösungen nach der photographischen Methode hatte früher eine geringfügige Verschiebung des Maximums nach längeren Wellen ergeben[14]). Bei der Wiederholung der Aufnahme mit dem Zeiss-Opton-Spektrographen und Anwendung von riesigen Säureüberschüssen hat sich jetzt gezeigt, daß unsere früher gemessenen Chloroformlösungen der einsäurigen Indigosalze diese weitgehend in Säure und Farbstoff gespalten enthielten. Tatsächlich ist die Farbvertiefung bei der Salzbildung noch viel stärker, als wir damals dachten. Sie beträgt

[12]) Das Disulfat haben wir erstmalig mit analytisch richtigen Schwefelsäurewerten erhalten (s. anal. Teil).

[13]) An sich könnte man das Monohydrochlorid auch in folgender Weise von der Arndt-Eistert-Grenzformel des Indigo ableiten:



doch hat diese nach der Auffindung der *cis-trans*-Isomerie bei Indigoiden wohl an Gewicht verloren, da sie gerade das Fehlen dieser Isomerie erklären sollte. Sie könnte aber bei der Umlagerung *cis-trans* Zwischenglied sein. Die Diltheysche Auffassung der Monosalze wird beim Di-perchlorat des Dimethylindigo behandelt.

[14]) R. Pummerer, Vortrag Frankfurt, Angew. Chem. **62**, 368 (1950).

in der mit Chlorwasserstoff gesättigten Chloroform- (oder Eisessig-) Lösung für das Indigo-hydrochlorid 70 mμ Verschiebung von λ_{max} gegen längere Wellen (Fig. 1, Kurve 4). Außer dem Maximum bei 680 mμ ist noch eine Unstetigkeit bei 540 mμ zu erkennen, die beim Hydrochlorid des N,N'-Dimethylindigo (s. u.) als selbständiges, flaches Nebenmaximum bei 560 mμ wiederkehrt. Der große HCl-Überschuß ist nötig, da mit 5 oder 20 und selbst 1400 Mol HCl bei einer Farbstoffkonzentration von 10^{-5} m noch recht weitgehender Zerfall eintritt.

Vergleichen wir auf Fig. 1 die Absorptionskurve von Indigo (1) in Chloroform mit der von Indigo-perchlorat (2), so sind sie fast identisch, was auf weitgehenden Zerfall des Salzes hindeutet. Indigo-perchlorat in Acetonitril (3) ist dagegen weniger weit zerfallen, da die Extinktion beim Maximum (610 mμ, log ε 4,0 statt 4,25) bereits abgenommen hat und der Kurvenabfall nach längeren wie kürzeren Wellen flacher erfolgt als bei Indigo. Insbesondere zeigt sich da bei 680 mμ bereits die Andeutung des Maximums der Hydrochloridlösung (Kurve 4). Acetonitril hat sich zur unzersetzten Lösung von Dimethylindigo-diperchlorat noch besser bewährt (s. u.). Besonders charakteristisch für die Monosalze des Indigo ist die gewaltig verstärkte Extinktion bei λ 360—420 mμ.

Die Formel V der Monosalze des Indigo enthält statt einer Ketogruppe eine Hydroxylgruppe. Wir haben uns sehr um den Nachweis dieser angenommenen Hydroxylgruppe bemüht. Alkylierungsversuche mit Dimethylsulfat oder Diazomethan ergaben aber im allgemeinen keine Produkte mit höheren Methoxylzahlen als 2—3% statt der berechneten 11%, der Anteil an eingeführtem Methyl haftet sehr locker, die Reaktionsprodukte sind nicht definiert. Aus Indigohydrobromid entstand beim Erwärmen mit Dimethylsulfat auf dem Wasserbad eine Verbindung, die bromfrei war und bei kalter Zersetzung mit Ammoniak Indigo lieferte. Sie ist wohl als Methylsulfat des Indigo + 1 Mol Kristallwasser aufzufassen (s. analyt. Teil). Die Behandlung von Indigo-perchlorat mit Diazomethan in Äther ergab ein grünlichgelbes Substanzgemisch, das zwar 8,7% Methoxyl, aber keine Farbstoffeigenschaften mehr hatte.

Zur weiteren Aufklärung haben wir N,N'-Dimethylindigo herangezogen, der trotz seiner größeren Basicität auch nur ein Monohydrochlorid bildet, dessen Lösung in Chloroform praktisch fast völlig zerfallen ist. Sie ist nur in mit P_2O_5 scharf getrocknetem Chloroform grünstichig blau, sonst grün wie die des Farbstoffs. Leitet man in die Lösung von Dimethylindigo bis zur Blaufärbung Chlorwasserstoff ein, so daß davon 1446 Mol auf 1 Mol Farbstoff vorhanden sind, so zeigt die Absorption (Fig. 2, Kurve 2) noch

immer große Ähnlichkeit mit der des Farbstoffs, wenn auch λ_{max} um 10 mμ gegen längere Wellen verlagert und die Kurve flacher ist. Erst wenn man bis zur Sättigung bei R. T. Chlorwasserstoff einleitet, tritt wie beim Indigo eine neue Absorptionskurve (Fig. 2, Kurve 3) auf, die beim Maximum des Farbstoffs keinerlei Unstetigkeit mehr zeigt. Statt dessen erscheinen zwei ziemlich flache Maxima bei 700 und 560 mμ. Beim Dimethylindigo trügt also der Augenschein, der „Aufhellung" bei der Salzbildung von Grün nach Blau zeigt. Tatsächlich tritt auch hier wie bei Indigo-hydrochlorid ein Maximum bei längeren Wellen, aber von etwas geringerer Extinktion auf[15]).

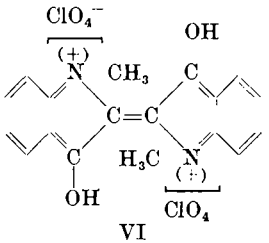
2. Das Di-perchlorat des N,N'-Dimethylindigos

Zum Unterschied von Indigo bildet Dimethylindigo ein Diperchlorat, dessen Lösung in Chloroform (Fig. 3, Kurve 2) weitgehenden Zerfall des Salzes anzeigt (vgl. Kurve 1). Als stark dissoziierendes Lösungsmittel haben wir hier Acetonitril mit Erfolg herangezogen, um den Zerfall in die Komponenten möglichst zurückzudrängen. Kurve 3 der Fig. 3 zeigt tatsächlich an der Stelle des Maximums (640) von Dimethylindigo in Acetonitril (Kurve 1) keinerlei Unstetigkeit mehr, auch nicht beim Maximum des Monohydrochlorids (700, Fig. 2, Kurve 3). Vielmehr weicht die Absorptionskurve 3 des Di-perchlorats von allem bisherigen ab. Sie zeigt ein gegenüber dem einsäurigen Salz um 140 mμ nach kürzeren Wellen verschobenes, ganz flaches Maximum (550—70 mμ) und ist nicht mehr grünlichblau, sondern blauviolett gefärbt. Gegenüber dem Dimethylindigo beträgt die Aufhellung 80 mμ, die Kurve ist außerdem nicht mehr indigoartig. Das deutet darauf hin, daß bei den Monosalzen doch eine Auxochromwirkung der im zweiten Indolkern liegenden Iminogruppe, bzw. eine Mesomerie gemäß Formel V und ihres Gegenstücks mit o-chinoidem rechtem Indolsystem besteht. Für die tiefe Farbe des Indigos und Dimethylindigos besitzt aus diesem Grund, wenn überhaupt eine o-chinoide Formel diskutiert wird, auch die einkernig polarisierte Formel IIa in Mesomerie mit ihrem Gegenstück IIb die größere Wahrscheinlichkeit als eine beidkernig polarisierte im Sinne der Formel I, die mit der Formel VI des Diperchlorats verwandt wäre.

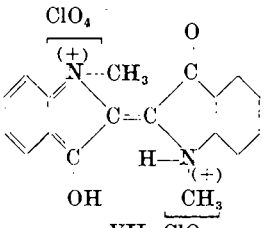
Für Dimethylindigo-diperchlorat kommen verschiedene Formeln in Frage. Eine Wiederholung der Salzbildung nach Formel V im

[15]) Die Lösung von Dimethylindigo in konz. wäßr. Salzsäure ist rein blau, zeigt aber im Rot kein richtiges Maximum, sondern fast horizontalen Kurvenverlauf. Näheres s. Diss. G. Schrott, Fig. 3. Dimethylindigo liefert bei $3{,}10^{-5}$ und $1{,}5 \cdot 10^{-5}$ molarer Chloroformlösung dieselbe Absorptionskurve, auch bei 10^{-4} ist nur im Bereich des Minimums ein geringfügiges Absinken der Extinktion zu beobachten.

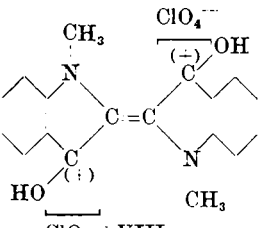
zweiten Indolkern würde Formel VI ergeben, in der die Auxochromwirkung des zweiten Indolkerns, also die merichinoide Natur[16]) aufgehoben wäre, eine gute Erklärung für die starke Farbaufhellung. Eine bloße Absättigung der auxochromen Iminogruppe im zweiten Indolkern würde zur Formel VII des Di-perchlorats führen. Die Annahme eines doppelten Carboniumsalzes, das an den polarisierten Carbonylgruppen im Sinne W. Diltheys[9]) gebildet wäre, wird durch Formel VIII dargestellt.



VI



VII



VIII

Wir halten VI als Grenzformel für gewichtiger als VII oder VIII. In Aceton, das 5% Überchlorsäure enthielt, wurde nachgewiesen, daß das blaue Farbstoffkation an die Kathode wandert. Eine Mesomerie VI ⟷ VIII mit starker Betonung von VI erscheint uns als Farbursache annehmbar.

Gegen die Formel VIII spricht der Befund, daß Aminocarboniumsalze, die Dilthey auch in den Triphenylmethan-Farbstoffen sieht, durch Überschuß von Säuren in gelbe mehrsäurige Salze verwandelt werden. Dimethylindigo-diperchlorat löst sich aber auch in 60-proc. Überchlorsäure blau. Auch die Lösung von Indigo in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Eisessig ist noch tief blau. Die violette Lösung von Dimethylindigo in konz. Schwefelsäure (Fig. 7, Kurve 1) zeigt große Ähnlichkeit ihres Absorptionsspektrums mit der des Diperchlorats. Nach halbstündigem Stehen bei R.T. zeigt die Kurve 2 der Sulfosäure (blau) große Ähnlichkeit mit der der einsäurigen Salze. Die Beständigkeit der Indigosalze gegen große Säureüberschüsse erinnert an manche cyclischen Indamine.

Nach der Diltheyschen Auffassung wären die Monosalze des Indigo analog VIII mit nur einer salzbildenden Gruppe zu formulieren. Es ist aber bemerkenswert, daß Thioindigo kein Hydrobromid liefert. Wir haben 1 g Thioindigo in 150 ccm trockenem Äther suspendiert und bei 0° 6 Stunden einem Bromwasserstoffstrom ausgesetzt, ohne daß Reaktion eintrat. Dagegen reagiert

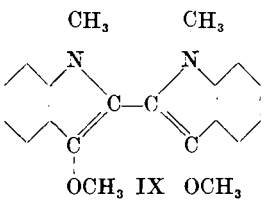
[16]) Oder nach E. Weitz die „verteilte Heteropolarität".

Indigo wie Thioindigo in Essigester mit Lithiumbromid unter Bildung eines tiefblauen Additionsproduktes, das allerdings analytisch noch nicht befriedigte. Addukte mit Aluminiumchlorid und Zinntetrachlorid sind am Schluß des analyt. Teils beschrieben.

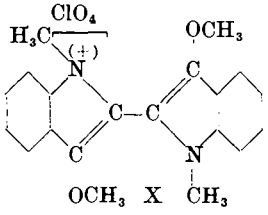
Formel VI enthält im Gegensatz zu VIII zwei auxochrome phenolartige Hydroxylgruppen, die durch Säureüberschuß nicht ausgeschaltet werden können. Außerdem enthält VI zwei farbstarke Systeme gekreuzter Doppelbindungen, die sicher schon für einen ungesättigten Kohlenwasserstoff dieser Anordnung tiefe Farbe bedingen könnten[17]).

3. Aminiumsalz aus Tetramethylindigweiß

Um die Wahrscheinlichkeit der Carboniumformel VIII zu prüfen, haben wir den N,N'-Dimethylindigweiß-dimethyläther (IX) dargestellt und darauf 1 Mol Brom oder zwei Mol Chlortetroxyd in Äther einwirken lassen. Man hätte erwarten können, daß sich diese in 1,4-Addition an die Enden des konjugierten Systems von IX anlagern, so daß der Dimethyläther des Di-perchlorats der Formel VIII entsteht. Das war aber nicht der Fall. Vielmehr bildete sich unter Aufnahme nur eines Radikals ClO_4 ein blaues Salz,



IX



X

das offenbar analog den Weitzschen Aminiumsalzen aus Tritolylamin[18]) usw. gebaut ist. Der Formel X entspricht ihr mesomeres Gegenstück mit dem unkompensierten Elektron am rechten Indolstickstoff, so daß die Parallele zu den Weitz-Emmertschen Dipyridylsalzen offenkundig ist. Es entspricht auch den Erfahrungen von Weitz, daß unser Aminiumsalz bei starker Verdünnung seiner Lösung in konz. Salzsäure oder 60-proc. Überchlorsäure nicht durch Hydrolyse ausflockt, sondern noch blau bis violettblau gelöst bleibt. Salze von Dimethylindigo flocken unter solchen Bedingungen unter Abscheidung des Farbstoffs aus.

[17]) Vgl. R. Kuhn Fußnote 4a).

[18]) Weitz und Schwechten, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2307 (1926) und **60**, 1203 (1927), s. auch H. Wieland, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4268 [1907].

Die Absorptionskurve des Aminiumsalzes ist auf Fig. 3, Kurve 4, nach photographischer Messung wiedergegeben und ähnelt in ihrer Flachheit sehr dem Dimethylindigo-hydrochlorid (Fig. 2, Kurve 3). Beide Salze sind in gewissem Sinne halbchinoid, das letztere im alten Sinn, das erstere im neuen Radikalsinn.

Dem Perchlorat entspricht ein blaues Tribromid, das viel zersetzlicher ist und im Analyt. Teil beschrieben wird. Auch hier ist die Analogie zum Tritolylaminiumsalz offenkundig. Beide Aminiumsalze lassen sich mit etwa 50-proc. Ausbeute zum Tetramethylindigweiß reduzieren.

C. Die blauen Alkalisalze von Indogeniden und Isatin-2-anil

Im Zusammenhang mit den Säuresalzen des Indigo, für die o-chinoide Formeln eine gewisse Wahrscheinlichkeit besitzen, haben wir auch die blauen Alkalisalze von Benzalindoxyl (XI) und Isatin-2-anil (XII) untersucht, die in absolut alkoholischen Lösungen entstehen. Für diese Lösungen sind auf Grund des Augenscheins schon früher o-chinoide Formeln (XIb) diskutiert worden, so von J. v. Braun[19]), R. Kuhn, van Alphen[20]); und A. v. Baeyer*) schreibt, daß die Lösungen „das Indigospektrum zeigen". Zur Aufnahme der Absorption sind die Butylatlösungen geeigneter als die Äthylatlösungen.

Aus Fig. 5 ist ersichtlich, daß die Butylalkohollösungen mit 6% wfr. Natriumbutylat bei Benzalindoxyl (1) und mit 1,2% Butylat beim Indogenid XIII aus Phenylglyoxal[21]) und Indoxyl (2) zwar flachere Kurven als Indigo (5) geben (log ε um 0,5 bzw. 0,55 niedriger), aber doch noch indigoähnlich sind und ihr ausgesprochenes Maximum fast an der gleichen Stelle wie Indigo zeigen. Beim blauen Alkalisalz aus Isatin-2-anil ist log ε noch weiter um 0,4 auf 3,3 gedrückt und die Kurve 3 noch flacher. Geringere Extinktionen kommen aber auch bei den Säuresalzen des Indigo vor.

Das von dem einen von uns (P.) vor vielen Jahren dargestellte violette Isatin-2-methylanilid (XIV), das kein Alkalisalz mehr bilden kann und die Azomethinbindung im Kern (1,2) trägt, zeigt dagegen in Chloroformlösung noch viel schwächere Absorption mit

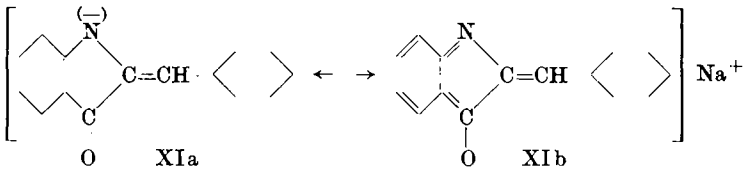
[19]) Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 3041 (1913) bes. Fußnote. J. v. Braun hat im 1-Methyl-hydrindandion n-2,3 eine Verbindung gefunden, die sich in Alkali violett löst.

[20]) Recueil **60**, 138 (1941).

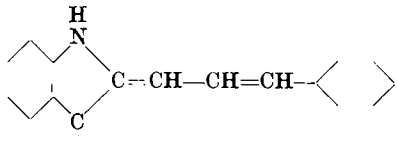
[21]) Dieses Indogenid wurde von E. Stieglitz bereits früher (1944) im Erlanger Laboratorium gewonnen im Anschluß an die Darstellung von N,N'-Äthylenindigo.

*) Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 2188 [1883].

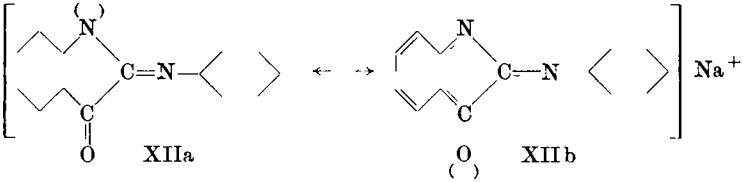
ganz flachem Maximum an ganz anderer Stelle (490 mm, log ε 2,57), wodurch sein weiterer Abstand von den einkernigen Indogeniden besonders klar wird. Hier ist die o-chinoide Grenzformel, die nach van Alphen auch konstruierbar ist (a.a.O.), ohne Gewicht.



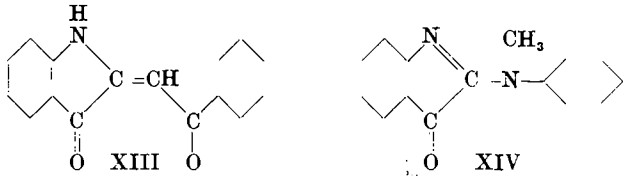
XIa XIb



XV



XIIa XIIb



XIII XIV

Das hellbraune Benzalindoxyl selbst absorbiert im Maximum sehr breit bei 450—470 mμ, zeigt aber fast ebenso hohe Extinktion wie Indigo (Fig. 6, log ε 4,15, Kurve 1). Das Indogenid des Phenylglyoxals (XIII) hat rotviolette Farbe und kann als ein Indigo betrachtet werden, dem eine NH-Gruppe fehlt. Es läßt sich mit Zusatz von etwas Pyridin verküpen, doch hat die Leukoverbindung keine Affinität zur Baumwollfaser.

Auch das Indogenid des Zimtaldehyds (XV) als „Vinyloges" des Benzalindoxyls haben wir dargestellt. Durch die Zwischenschaltung einer Äthylengruppe vertieft sich die Farbe des Benzalindoxyls zu Rot. Die Lösung in 5-proc. Natriumbutylat ist grün gefärbt, ihre

Absorption (Fig. 6, Kurve 2, λ_{max} 643 mμ, log ε 3,87) liegt ähnlich wie die des N,N'-Dimethylindigos (Kurve 3), doch mit wesentlich schwächerer Extinktion. Die Fig. 5 und 6 sind photographisch aufgenommen.

Die tiefe Farbe der Alkalisalze von Indogeniden und Isatin-2-anil darf man wohl auch der Mesomerie der Anionen XIa und b bzw. XIIa und b zuschreiben, wobei die negative Ladung des Indolstickstoffs in den a-Formen die o-ständige Carbonylgruppe sehr stark polarisieren dürfte, so daß den o-chinoiden b-Formen bedeutendes Gewicht zuzukommen scheint.

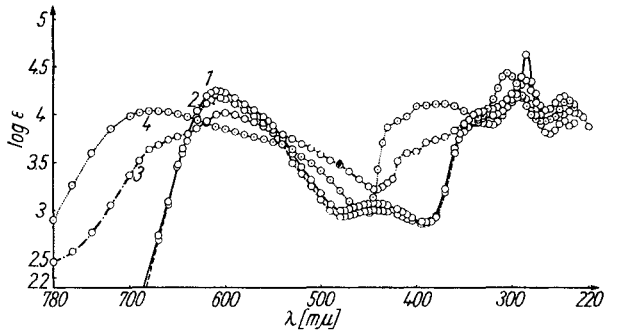


Fig. 1

1 Indigo in Chloroform (~ 2,9 · 10^{-5} m)
2 Indigo-perchlorat in Chloroform (3 · 10^{-5} m)
3 Indigo-perchlorat in trockenem Acetonitril (3 · 10^{-5} m)
4 Indigo in Chloroform mit HCl gesättigt (2,7 · 10^{-5} m)

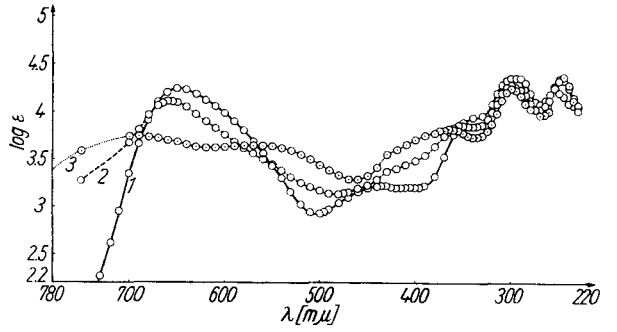


Fig. 2.

1 N,N'-Dimethylindigo in Chloroform (3 · 10^{-5} m)
2 N,N'-Dimethylindigo-hydrochlorid in Chloroform mit HCl-Gas bis zur Blaufärbung behandelt
$c_{Indigo} = 1{,}77 \cdot 10^{-5}$ m $c_{HCl} = 2{,}56 \cdot 10^{-2}$ m d.i. 1446 mol HCl/mol Indigo
3 Dasselbe mit HCl-Gas bis zur Sättigung behandelt

Auch die Salzbildung der einkernigen Indogenide mit Säuren zeigt insofern eine Parallele zu Indigo, als sie unter Farbvertiefung erfolgt. Das braungelbe Benzalindoxyl löst sich in konz. Salzsäure wie 70-proc. Überchlorsäure dunkelrot, ebenso Cinnamalindoxyl, während das rote Phenylglyoxal-indogenid mit diesen Säuren violette Lösungen gibt. Man sieht daran, wie wichtig in den tiefblauen Indigo-monosalzen der zweite Indoxylkern für das Zustandekommen der tiefen Farbe ist.

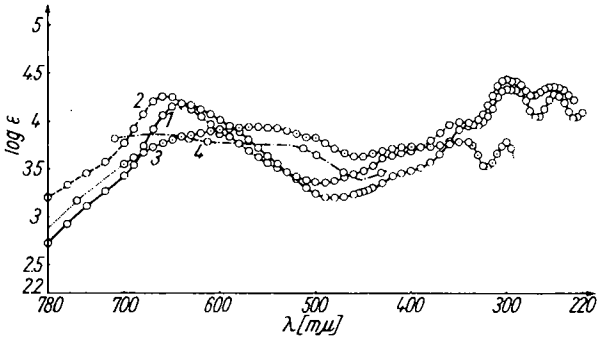


Fig. 3

1 N,N′-Dimethylindigo in trockenem Acetonitril ($3 \cdot 10^{-5}$ m)
2 N,N′-Dimethylindigo-diperchlorat in Chloroform ($9{,}81 \cdot 10^{-6}$ m)
3 N,N′-Dimethylindigo-diperchlorat in trockenem Acetonitril ($2 \cdot 10^{-5}$ m)
4 Aminiumsalz aus Tetramethylindigweiß und ClO_4 in Chloroform ($3{,}65 \cdot 10^{-4}$ m)

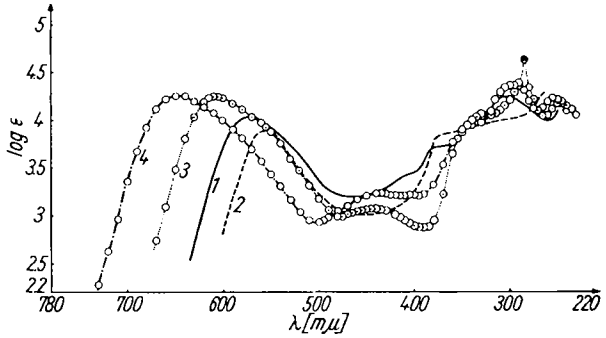


Fig. 4

1 N,N′-Äthylenindigo in Chloroform ($2{,}78 \cdot 10^{-5}$ m)
2 N,N′-Vinylenindigo in Chloroform ($6{,}3 \cdot 10^{-5}$ m)
3 Indigo in Chloroform ($\sim 2{,}92 \cdot 10^{-5}$ m)
4 N,N′-Dimethylindigo in Chloroform ($3 \cdot 10^{-5}$ m)

Ergebnisse

Wenn wir die optischen Erscheinungen zusammenfassen, so existieren bei den Indigofarbstoffen und ihren Salzen mit Säuren 3 Typen von Absorptionsspektren: die der Farbstoffe, ihrer einsäurigen und zweisäurigen Salze. Für die Monosalze haben einseitig o-chinoide Formeln, die als halbchinoide Gebilde die tiefste Farbe dieses Typs erklären, ziemliche Wahrscheinlichkeit, für die zweisäurigen doppelt o-chinoide, wodurch die Farbaufhellung erklärt wird. Das erste Säureäquivalent vertieft also die Farbe gegenüber Indigo, das zweite macht nicht nur diese Vertiefung rückgängig, sondern hellt darüber hinaus noch auf. Die Absorption der Indigo-

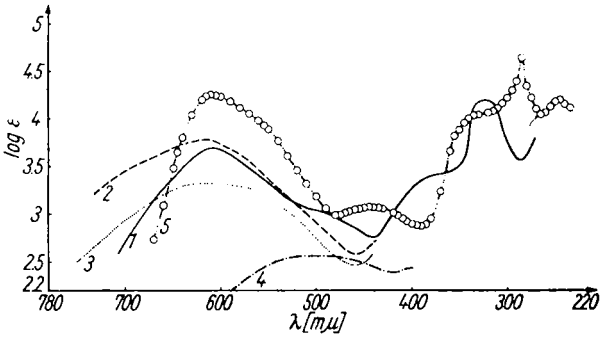


Fig. 5

1 Benzalindoxyl in 6-proc. Na-Butylat (4,27 · 10^{-3} m)
2 Phenylglyoxal-indoxyl in 1,2-proc. Na-Butylat (4,92 · 10^{-4} m)
3 Isatin-2-anil in 6-proc. Na-Butylat (4,5 · 10^{-4} m)
4 Isatin-2-methylanilid in Chloroform (1,27 · 10^{-4} m)
5 Indigo in Chloroform (~ 2,92 · 10^{-5} m)

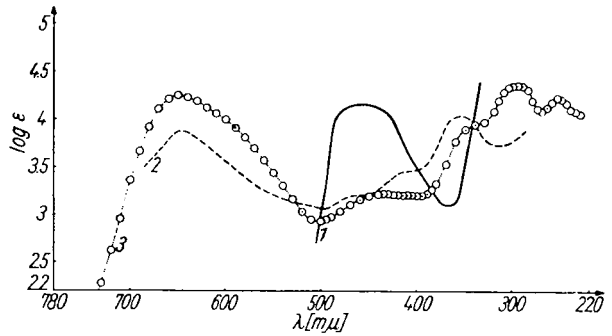


Fig. 6

1 Benzalindoxyl in Chloroform (4,27 · 10^{-3} m)
2 Zimtaldehyd-indogenid in 5-proc. Na-Butylatlösung (1,62 · 10^{-4} m)
3 Dimethylindigo in Chloroform (3 · 10^{-5} m)

farbstoffe weicht von diesen beiden Typen deutlich ab, so daß eine polare, hälftig o-chinoide Formel (II) zu weit zu gehen scheint. Bei einer solchen wäre stärkere Übereinstimmung der Absorption von IIa und der Monosalze nach V zu erwarten. Eine gewisse Polarisation ist aber sicher vorhanden, doch wohl im Rahmen der üblichen Diketonformel mit δ^+NH und $C{=}O\delta^-$. Die Verwendung der Transformel für Indigo erscheint durch die Deutung der Röntgenaufnahme berechtigt[22]).

Herrn Professor Dr. Karl Andress danken wir herzlich für die Überlassung seiner Spektrographen sowie für mannigfache Anweisung und Einarbeitung.

Die Arbeit wurde von der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, vom Fonds der Chemie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft durch Bereitstellung von Mitteln und Forschungsstipendien unterstützt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Fräulein Dipl.-Chem. Fridel Luther sind wir für die mikroanalytische Arbeit sehr verbunden.

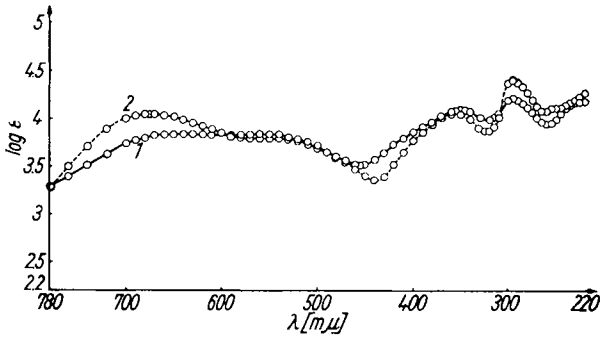


Fig. 7

1 N,N'-Dimethylindigo in konz. H_2SO_4 (violette Lösung) ($2{,}97 \cdot 10^{-5}$ m)
2 Dasselbe nach dem Farbumschlag zur blauen Lösung ($2{,}97 \cdot 10^{-5}$ m)

Beschreibung der Versuche

1. Indigo-Salze

Indigo-hydrochlorid

Binz und Kufferath[11]) haben meist nur den Säuregehalt der Salze titriert. Für unsere Zwecke schien eine Vollanalyse nötig, um auch evtl. vorhandenes Kristallwasser sicher zu erfassen. Die Darstellung des Hydrochlorids erfolgte nach Binz und Kufferath.

$C_{16}H_{10}O_2N_2 \cdot HCl$ (298,6)

Ber.	C 64,33	H 3,71	N 9,38	HCl 12,21
Gef.	» 63,71	» 3,88	» 9,15	» 12,15, 11,92

[22]) A. Reis u. W. Schneider, Z. Kristallogr. **68**, 543 (1926). Auch die UR-Absorption deutet nach Brode u. Mitarbeitern (a. a. O.) auf das Vorhandensein der Carbonylgruppe, die sie mit Wasserstoffbrücke nach der NH-Gruppe (Formel III) annehmen.

Längeres Aufbewahren i. V. ist zu vermeiden, da sonst HCl-Verluste eintreten. Die Salzsäure wurde wie bei Binz nach Hydrolyse titriert. 1 g Indigo gab 0,56 g Hydrochlorid. Versuche zur Darstellung eines Di-hydrochlorids in Äther von 38% HCl-Gehalt unter Eiskühlung scheiterten. Es ging nur ein Teil des Hydrochlorid mit grüner Farbe in Lösung.

Indigo-hydrobromid

$C_{16}H_{10}O_2N_2 \cdot HBr$ (343,2)

Ber.	C 55,99	H 3,23	N 8,17	HBr 23,60
Gef.	» 56,14	» 3,79, 3,15	» 8,49	» 23,64, 23,51

Die Substanz ist schwer verbrennlich und wurde daher mit V_2O_5 gemischt. Sie ist i. V. beständiger als das Hydrochlorid, doch treten bei längerem Aufbewahren Veränderungen des Absorptionsspektrums auf. Im leeren Exsiccator über Wasser wurden 8 Mol Wasser aufgenommen, gleichgültig, ob fein oder grob kristallisiertes Hydrobromid angewandt wurde. Dasselbe trat ein, als bei 20° i. V. ein Kölbchen mit Hydrobromid und ein solches mit 10-proc. Schwefelsäure durch ein Schliffrohr mit Hahn verbunden wurden. Die Darstellung von kristall. Oktohydrat in feuchtem Chloroform gelang nicht.

Ein Versuch zur Darstellung von Indigo-dihydrobromid mißlang.

Indigo-monosulfat

$C_{16}H_{10}O_2N_2 \cdot H_2SO_4$ (360,26)

Ber.	C 53,36	H 3,36	N 7,78	H_2SO_4 22,23
Gef.	» 52,62	» 3,79	» 7,32	» 22,78, 22,53

Dunkelblaue Nadeln, löslich in Chloroform.

Indigo-disulfat

Hier hatten Binz und Kufferath immer zuviel Schwefelsäure gefunden. Es gelang, bei der äußerst hygroskopischen Substanz auf folgendem Wege zu richtigen Werten zu kommen. 2 g Indigo wurden mit 80 ccm Schwefelsäure ($d = 1{,}71 \sim 77\%$) bei 30° 1 Stunde gerührt, 1 Stunde stehengelassen und unter trockenem Kohlendioxyd auf Glasfiltertiegel abgesaugt, dann zweimal mit trockenem Petroläther gewaschen, sodann unter trockenem Kohlendioxyd auf Ton gestrichen und nochmals mit Petroläther durchfeuchtet. Schließlich wurde im Exsiccator über Chlorcalcium und Paraffinschnitzeln getrocknet. 2,4 g feine braunschwarze Nadeln, löslich in Chloroform und Anisol.

$C_{16}H_{10}O_2N_2 \cdot 2\,H_2SO_4$ Ber. H_2SO_4 42,79 Gef. 42,85; 43,02

Indigoperchlorat

wurde nach K. A. Hofmann[23]) dargestellt, kurze dicke Prismen, in Aceton, Chloroform, Eisessig mit tiefblauer Farbe löslich.

2. Methylierungsversuche mit Indigo und seinen Salzen

a) Indigo und Dimethylsulfat. Nach 8-stünd. Erwärmen von Indigo mit Dimethylsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat mit Äther gefällt. Lange blaue Nadeln, deren Analyse keine brauchbare Formel ergab

(C 54,27, 55,04; H 4,32, 4,11; N 8,45, 8,44; S 5,08, 5,31).

[23]) Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1082 (1910).

b) Indigohydrobromid und Dimethylsulfat. 36 ccm Dimethylsulfat, über P_2O_5 getrocknet, wurden mit 0,5 g Indigo-hydrobromid am Wasserbad 5 Stunden unter Ausschluß von Feuchtigkeit erwärmt, dann 12 Stunden stehengelassen, wobei 0,6 g bromfreie Kristalle anfielen, die sich aus Chloroform umkristallisieren ließen. Mit alkoholischem Ammoniak verrieben, liefert die Substanz Indigo, es ist also keine N- oder O-Methylierung erfolgt. Die Zeiselbestimmung ergab die Anwesenheit von 1 OCH_3. Wir schließen daraus, daß wahrscheinlich das Methylsulfat des Indigo entstanden ist, indem der Bromwasserstoff des Hydrobromids etwas Dimethylsulfat verseift hat.

$C_{16}H_{10}O_2N_2 \cdot CH_3OSO_3H \cdot H_2O$

Ber.	C 52,04	H 3,60	S 8,15	OCH_3 7,90
Gef.	» 52,66	» 4,07	» 8,47, 7,91	» 7,69, 7,88

c) Indigo und Diazomethan. 0,5 g Indigo wurden in Toluol bei R.T. mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt, wobei kaum Stickstoffentwicklung auftrat. Die zurückgewonnene Substanz war im wesentlichen Indigo und enthielt nur 0,28% Methoxyl.

d) Indigo-hydrochlorid und Diazomethan. 0,1 g Indigo-hydrochlorid wurden in kleinen Anteilen in eine ätherische Lösung von überschüssigem Diazomethan eingetragen, wobei heftige Stickstoffentwicklung erfolgte. Nach 2 tägig. Stehen wurden 0,07 g blaue Kristalle abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Die Substanz war halogenfrei, gab aber nur 2,71% Methoxyl nach Zeisel.

Analoge Versuche mit Indigohydrobromid gaben ebenfalls 2,71 und (maximal) 3,3% Methoxyl. Nach Umfällung des Produkts war der Methoxylgehalt auf 1,82% gesunken. Die Lösungen der partiell (nur zu $\sim 1/4$) methylierten Substanz waren rein blau, nicht violettstichig blau wie die von Indigo. Beim Versuch, ein Hydrobromid der Substanz darzustellen, sank der Methoxylgehalt auf 0,57%.

Zum Vergleich wurde N-Monomethyl-indigo, der 5,44% Methyl am Stickstoff enthält, der Zeiselbestimmung mit Jodwasserstoffsäure bei 140° unterworfen. Es wurden 0,52% Methyl gefunden, was 1,07% Methoxyl entspräche. Die obigen um etwa 2% höheren Werte können also nicht von partieller N-Methylierung herrühren, sondern deuten auf partielle labile Methylierung einer OH-Gruppe des Salzes hin.

3. Salze des N,N'-Dimethylindigos

Das Hydrochlorid wurde in Benzollösung durch Einleiten von HCl als blaugrünes Pulver erhalten. Die Substanz zieht bei ihrer Darstellung und Isolierung gierig Wasser an, so daß die erhaltenen Werte auf eine Formel mit $1/2$ Mol Kristallwasser stimmen.

$C_{18}H_{14}O_2N_2 \cdot HCl \cdot 1/2\ H_2O$ (335,76)

Ber.	C 64,39	H 4,65	N 8,34	$1/2\ H_2O$ 2,68
Gef.	» 64,89, 64,48	» 5,02, 5,08	» 8,38	» 2,56, 2,79

Hydrobromid. Bei analoger Darstellung erhielt man ein Salz von 25,7% Bromgehalt statt 21,54% Brom. Zerlegung mit alkoholischem Ammoniak ergab einen Dimethylindigo mit 3,52% Kernbrom, so daß also ein Monohydrobromid eines etwas kernbromierten Dimethylindigo vorliegt, während das bei Indigo nicht beobachtet wurde. Bei längerem Lagern verändert sich allerdings auch das Indigohydrobromid.

Di-perchlorat. 0,2 g Dimethylindigo wurden in 4 ccm Eisessig heiß gelöst, filtriert und mit 1 ccm 70-proc. Überchlorsäure in einer Glasschale versetzt, dann i. V. konzentriert. Nach 2 Tagen hatten sich blauschwarze, rautenförmige

Kristalle abgeschieden (0,12 g), die mehrmals mit trockenem Petroläther gewaschen wurden.

$C_{18}H_{14}O_2N_2 \cdot 2\,HClO_4$ (491,22) Ber. Cl 14,44 Gef. Cl 14,24

Indigo bindet nur 1 Mol Überchlorsäure. Von einer C,H-Bestimmung wurde wegen der Explosivität der Verbindung abgesehen. Die Verbindung ist in Aceton leicht löslich, viel schwerer in Chloroform oder Wasser.

4. Aminiumsalze aus N,N'-Dimethylindigweiß-O,O'-dimethyläther

Tetramethylindigweiß

In einen 5-Hals-Rührkolben, der eine Lösung von 5 g Natriumdithionit und 5 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser enthält, werden 5 g feinst gepulverter N,N'-Dimethylindigo eingetragen. Man verküpt unter Rühren im Wasserbad von 40° unter Einleiten von Stickstoff. Sobald die Küpe klar ist, läßt man 35 ccm Dimethylsulfat und 50 ccm 42-proc. Natronlauge bei 30° zutropfen. Wenn nach 2—2½ Stunden eine herausgenommene Probe nicht mehr grün wird, ist die Methylierung beendet und das während der Reaktion in gelben Flocken ausgefallene Tetramethylindigweiß wird abgesaugt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle wird in einem braunen Exsiccator getrocknet. Schmp. 125—125,5°, nach Sintern ab 120°. Farblose sechsseitige Täfelchen, leicht löslich in den üblichen Solvenzien.

$C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320,38) Ber. C 74,97 H 6,29 N 8,75
Gef. » 74,95 » 6,34 » 8,87

O,O-Diacetat von N,N'-Dimethyl-indigweiß

1 g N,N'-Dimethylindigo, 2 g wfr. Natriumacetat und 3 g Zinkstaub wurden mit 15 g Essigsäureanhydrid 3 Min. gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 300 ccm Wasser versetzt und 5 Stunden stehengelassen. Die Fällung wurde mit Eisessig aufgekocht, i. V. eingeengt, die farblosen Kristalle wurden aus Eisessig zweimal umkristallisiert.

$C_{22}H_{20}O_4N_2$ (376,39) Ber. C 70,20 H 5,36 N 7,44
Gef. » 70,11 » 5,32 » 7,54

Die Verbindung ist löslich in den üblichen Solvenzien. Schmp. 145—146°.

Tetramethylindigweiß und Chlortetroxyd

1 g Tetramethylindigweiß wird in 80 ccm frisch destilliertem Äther gelöst und mit 0,85 g Jod in wenig Äther versetzt. Dazu gibt man bei —15° eine Lösung von 1,5 g Silberperchlorat in 560 ccm Äther, die man durch Kochen unter Rückfluß hergestellt hat. Zunächst erfolgt Rotfärbung der Flüssigkeit, dann Abscheidung eines braunen Niederschlages, der alsbald blauschwarz wird. Das ausgefallene Gemisch aus Perchlorat und Silberjodid wird auf einer Glasnutsche abgesaugt, dann mit gekühltem, absolut trockenem Aceton ausgezogen. Die tiefblaue Lösung wird in eine Kältemischung gestellt und innerhalb 1 Stunde allmählich in 10 Portionen mit 300 ccm gekühltem Äther versetzt. Nach 2—3 Stunden werden die blauschwarzen Kristalle abgesaugt und i. V. über P_2O_5 und Paraffinschnitzeln getrocknet, 0,8 g Ausbeute, 70,5% d. Th. Aus Aceton/Äther kristallisiert das Perchlorat in Nadeln (Drusen). Zur C,H,N-Bestimmung wurde die Verbindung mit Seesand gemischt. Perchlorat wurde nach Reduktion mit schwefliger Säure

und Abfiltrieren des Niederschlages als Nitronperchlorat — nach Verkochen der schwefligen Säure im Filtrat — bestimmt.

$C_{20}H_{20}O_2N_2ClO_4$ (419,84)				
Ber.	C 57,21	H 4,80	N 6,67	ClO_4 23,69
Gef.	» 57,28, 56,78	» 5,29, 4,91	» 6,33	» 24,80

Die reduktive Rückspaltung des Perchlorats zu Tetramethylindigweiß (s. auch Tribromid) erfolgte mit Methanol und Zinkstaub bei —7° binnen weniger Minuten. Sobald die blaue Lösung grünlich ist, wird vom Zinkstaub abfiltriert, mit einem vielfachen Volumen Wasser gefällt und mit Tierkohle aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 124°, Mischschmp. 125—125,5°, Ausbeute 50,5% d. Th.

Das blaue Perchlorat hält sich im Exsiccator mehrere Tage und wird erst nach 14 Tagen klebrig. An der Zimmerluft ist es nicht stark hygroskopisch. In Petroläther, Äther, Benzol ist es unlöslich, in Chloroform, Aceton und warmem Chlorbenzol mit tiefblauem Farbton löslich. In der Flamme verpufft das Salz, in konz. Salzsäure oder 60-proc. Überchlorsäure löst es sich mit tiefblauer Farbe. Selbst beim Verdünnen mit viel Wasser bleibt die Lösung blau, während Dimethylindigo-hydrochlorid in Salzsäure beim Verdünnen den Farbstoff durch Hydrolyse ausflocken läßt.

Tetramethylindigweiß und Brom

0,5 g Tetramethylindigweiß werden in 60 ccm Äther gelöst und in einem Kältegemisch bei —10° tropfenweise mit 1 g Brom in 30 ccm Äther versetzt. Die augenblicklich ausfallenden braunen Flocken verwandeln sich rasch in ein dunkelblaues bis schwarzes Pulver. Nach 5 Min. wird durch eine Nutsche LG 4 (Schott) vorsichtig abgesaugt, so daß die Substanz — auch beim dreimaligen Nachwaschen mit je 30 ccm Äther — immer mit Äther bedeckt bleibt. Erst zuletzt saugt man scharf ab und bringt sofort in den Exsiccator über P_2O_5 Nach 6stünd. Trocknen bei 10° i. V. wurde analysiert.

$C_{20}H_{20}O_2N_2Br_3$ (560,13)	Ber.	C 42,88	H 3,60	N 5,00	Br 42,80
	Gef.	» 42,56	» 3,66	» 5,21	» 42,64

Das Tribromid hält sich im Exsiccator nur einige Stunden, dann beginnt die Kernbromierung. An der Luft zerfließt das Salz in wenigen Minuten zu einer klebrigen, dunklen Masse unter Entbindung von HBr. Im Exsiccator wurde die Bromabnahme verfolgt: nach 30 Stunden 40,02% Gesamtbrom, 37% hydrolytisch abspaltbares Brom; nach 48 Stunden 30,04 Gesamtbrom.

Aceton und Chloroform lösen das Tribromid mit dunkelblauem Farbton, bald beginnt Zersetzung unter Entwicklung von HBr bzw. Bromaceton. Konz. Salzsäure und konz. Schwefelsäure lösen ebenfalls intensiv blau. Pyridin zersetzt sofort unter Bildung einer grüngelben Lösung.

Zur Reduktion zu Tetramethylindigweiß wurde 1 g Tribromid bei —7° in 10 ccm Methanol mit 1,5 g Zinkstaub 2 Min. geschüttelt, wobei die Lösung grünlich wurde, worauf man vom Zinkstaub filtrierte, dann mit 80 ccm Wasser verdünnte und die abgeschiedene Fällung abfiltrierte (0,75 g). Zweimal aus Methanol mit Tierkohle umkristallisiert 0,25 g (43,7% d. Th.) Schmp. 124°, Mischschmp. ohne Depression.

Die Bromaufnahme von Tetramethylindigweiß aus der trockenen Gasphase bei 19,5° zeigte Haltepunkte bei der Aufnahme von 3 und 6 Atomen Brom. Reines Salz erhält man so nicht wegen der beginnenden Abspaltung von Bromwasserstoff. Die Kristalle des Tetramethylindigweiß verfärben sich auch unter diesen Bedingungen über gelb, schwarzbraun nach violettblau.

5. Salze von N,N-Äthylenindigo

Hydrochlorid. 0,12 g N,N'-Äthylenindigo wurden in 30 ccm Benzol suspendiert und $^1/_2$ Stunde in der Kälte ein Strom trockenen HCl-Stoffs eingeleitet. 0,14 g rautenförmige, violette Kristalle entstehen allmählich, die Abscheidung wird durch Petroläther vervollständigt.

$C_{18}H_{12}O_2N_2 \cdot HCl$ (324,75)	Ber.	C 66,57	H 4,03	Cl 10,71
	Gef.	» 67,27	» 4,58	» 10,93

In organischen Lösungsmitteln ist das Salz etwas schwerer löslich als Äthylenindigo, in Wasser löst es sich mit blauer Farbe.

Diperchlorat des Äthylenindigo

Die Darstellung erfolgt wie beim N,N'-Dimethylindigo. Lange blaue Prismen, die in Aceton und Wasser mit tiefblauer Farbe löslich sind, unlöslich in Chloroform.

$C_{18}H_{12}O_2N_2 \cdot 2\ HClO_4$ (489,21) Ber. Cl 14,5 Gef. Cl 14,25

N,N'-Vinylen-1,2-indigo bildet weder mit HCl noch mit Überchlorsäure ein Salz.

6. Salzbildung der Indogenide

Benzal-indoxyl

Eine rein blaue Lösung erhält man durch Zugabe von Benzalindoxyl[24]) zu einer 5-proc. Natriumbutylatlösung, die mit trockenem Benzol verdünnt ist. Die bald entstehende blaue Fällung des Natriumsalzes aus Benzal-indoxyl ist nur kurze Zeit beständig, nach einigen Minuten verschwindet der Niederschlag unter Rotfärbung der Flüssigkeit.

Phenylglyoxal-indogenid (E. Stieglitz)

10 g technische Indoxylschmelze wurden in 300 ccm Wasser unter Durchleiten von Leuchtgas und Zugabe von 10 ccm konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion gelöst, abfiltriert und mit einer Lösung von 5 g Phenylglyoxal-hydrat versetzt. Dann wurde aufgekocht und erkalten gelassen, wobei sich 6 g rote Kristalle ausschieden. Durch Umkristallisieren aus 50-proc. Essigsäure mit Tierkohle 2,2 g (ber. 8,2 g).

$C_{16}H_{11}O_2N$ (249,25)	Ber.	C 77,10	H 4,45	N 5,62
	Gef.	» 77,46	» 4,51	» 5,58

Dunkelrote Prismen, Schmp. 173,5—174,5°.

Natriumsalz. 0,3 g Indogenid wurden in 30 ccm trockenem Benzol gelöst, mit 10 ccm 1,2-proc. Natriumbutylat-Lösung und einem Überschuß von trockenem Gasolin versetzt. Nach $^1/_2$ stünd. Stehen im verschlossenen Rundkolben Abscheidung des flockigen blauen Natriumsalzes. Es wurde unter trockenem Stickstoff mit Petroläther gewaschen und abgesaugt, über P_2O_5 i. V. getrocknet. Titration mit 0,1 n-HCl.

$C_{16}H_{10}O_2NNa$ (271,2) Ber. Na 8,48 Gef. Na 8,56, 8,69, 8,57

Indigoblaues amorphes Pulver, in Aceton leicht mit blauer Farbe löslich.

Zur Methylierung wurden 0,32 g Natriumsalz in 200 ccm Aceton bei 40° gelöst, 2 g Methyljodid zugegeben und 1 Tag bei R.T. stehengelassen, dann das

[24]) A. von Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 2197 (1883).

Aceton weitgehend abdestilliert, wobei sich die rotbraune Flüssigkeit mit roten Kristallen (0,05 g) erfüllte. Schmp. aus Alkohol-Wasser 129—130°. Es ist keine O-Methylierung vor sich gegangen, sondern wohl analog Isatin-2-anil Methylierung am Stickstoff. Denn die Methoxylbestimmung ergab statt der berechneten 5,7% nur 0,6%.

Indogenid des Zimtaldehyds

10 g Indoxylcarbonsäure wurden vorsichtig mit 10 g Zimtaldehyd auf 60° erhitzt, wobei langsame Kohlensäureentwicklung einsetzte, die bei 100—110° während einer Stunde vervollständigt wurde. Dann trieb man den überschüssigen Zimtaldehyd mit Wasserdampf ab, die erstarrte zurückbleibende Masse wurde 2 mal aus 50-proc. Essigsäure umkristallisiert (4,6 g).

$C_{17}H_{13}ON$ (247,27)	Ber.	C 82,57	H 5,30	N 5,67
	Gef.	» 82,86	» 5,60	» 5,90

Rote Würfelchen, Schmp. 179—180°, leicht löslich in Aceton, Chloroform mit oranger Farbe. In Äther und Benzol zeigt die Substanz gelbgrüne Fluoreszenz. Auf Zusatz von Pyridin ist sie mit Dithionit und Soda verküpbar.

Versetzt man eine Benzollösung des Cinnamalindoxyls mit einer 5-proc. Lösung von Natriumbutylat, so fällt ein grünes Salz aus, das etwas beständiger als das blaue aus Benzalindoxyl ist. Bei Überschuß von Alkali und bei Ausschluß von Luftsauerstoff ist die Lösung kurze Zeit haltbar.

7. Additionsprodukte von Indigofarbstoffen mit Salzen

Indigo-Aluminiumchlorid

Ein großer Überschuß von trockenem Aluminiumchlorid wurde in 50 ccm Äther unter Feuchtigkeitsausschluß gelöst und nach Zusatz von 1 g Indigo bei 40° gerührt. Die noch warme Reaktionsflüssigkeit wurde mittels der Hieberschen Carbonylbirne filtriert, das grauschwarze Filtrat mit der gleichen Menge trockenen Äthers versetzt. Binnen 3 Tagen schieden sich 1,3 g grünschwarze Stäbchen ab, die zur Analyse 6 Stunden bei 100° getrocknet wurden.

$C_{16}H_{10}O_2N_2 \cdot AlCl_3$ (395,6)	Ber.	Cl 26,89	Indigo 66,39
	Gef.	» 27,03	» 66,25; 65,96

N,N'-Dimethylindigo-Zinntetrachlorid

Lifschütz und Lourié haben Indigo-Zinntetrachlorid (1:1) dargestellt, das schon beim Auswaschen mit Benzol in die Komponenten zerfällt. Das Additionsprodukt von Dimethylindigo ist analog zusammengesetzt und etwas beständiger. Wir haben es in Chloroform dargestellt (24 Stunden 0°), dunkelblaue Kristalle mit schwarzem Metallglanz.

$C_{18}H_{14}O_2N_2 \cdot SnCl_4$ (550,84)	Ber.	Sn 21,55	Cl 25,75
	Gef.	» 21,68	» 25,62

Mitteilungen aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Mainz und dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie

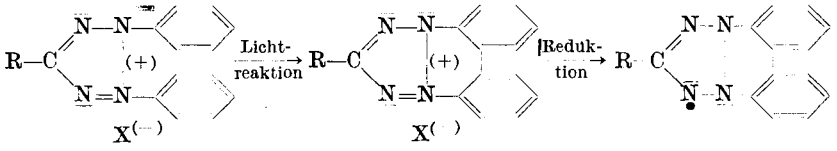
(Eingelaufen am 27. September 1954)

2,3-Diphenylen-tetrazoliumsalze und daraus entstehende Radikale

Von *Dietrich Jerchel* und *Hans Fischer*

(Mit 2 Figuren im Text)

In vorangegangenen Mitteilungen[1,2]) wurde über Entstehung und Charakterisierung von 2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazoliumchlorid (Photo-TTC) und des daraus gewinnbaren Tetrazolium-Radikals berichtet. Die vorliegende Arbeit bringt eine ergiebige präparative Darstellungsmethode für eine Reihe von Photo-Tetrazoliumsalzen (I → II). Aus ihnen wurden kristallisierte Radikalpräparate (III) erhalten, deren Reinheit durch Elementaranalysen und deren Radikalgehalt durch jodometrische Titration sowie durch die Bestimmung der magnetischen Susceptibilität[3]) festgestellt werden konnte.



I II III

X = Cl, Br, NO_3

Photo-TTC war zuerst durch Belichtung von TTC (2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid)-Lösung mit Tageslicht[1,4]) gewonnen worden. Diese Darstellungsweise ist jedoch wegen des durch Disproportionierung mitentstehenden Triphenylformazans unergiebig. Bessere Ausbeuten wurden durch Belichtung alkoholischer TTC-Lösung in einer Quarzküvette mit dem UV-Licht einer Quecksilberhochdrucklampe erhalten. Diese nur für die Gewinnung kleinerer Mengen an Photoprodukt brauchbare Bestrahlungsanordnung wurde von uns durch die Verwendung einer Quecksilbereintauchlampe (Fa.

[1]) I. Hausser, D. Jerchel u. R. Kuhn, Chem. Ber. **82**, 195 (1949).
[2]) R. Kuhn u. D. Jerchel, Liebigs Ann. Chem. **578**, 1 (1952).
[3]) K. H. Hausser, in Vorbereitung.
[4]) F. Weygand u. J. Frank, Z. Naturforsch. **3b**, 377 (1948).

Tab. 1. Darstellung der Photo-Tetrazoliumsalze (allgemeine Formeln I → II)

Tetrazoliumsalz	Schmp.	Schmp. der Photoverbindg.	Ausbeute %	Belicht.-Zeit Std.*)	Schmp. Phenazon, d. hydr. Abbau erh.
2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid[1])	255	360—361	80	14	154
2,3-Diphenyl-5-methyl-tetrazoliumchlorid[5])	271	318**)	42	8	154
2,3-Diphenyl-tetrazoliumbromid[6])	249—251	355**)	69	40	154
2,3,5-(p-Tritolyl)-tetrazoliumchlorid	221—223	285	—	—	—
2-(p-Chlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat[7])	224—225	291—292	70	30	211
2-(m-Chlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat	191—192	289—291	85	15	141—142
2-(m,p-Dichlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat	202—203	295 (Zers.)	40	60	152—188
2,3-Di-(m-Chlorphenyl)-5-phenyl-tetrazoliumnitrat	186	272	35	40	155—188 (248)
2-(m-Methoxyphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat	185—187	226—230	40	80	130—142
2-(p-Carboxyphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumbromid	241	374	65	24	362 (Zers.)
2-(p-Carbäthoxyphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumbromid	ölig	313–314**)	83	8	179 (Methylester)

*) (1 g Tetrazoliumsalz in 200 ccm Lösungsmittel).
**) Nitrat.
[5]) R. Kuhn u. D. Jerchel, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 941 (1941).
[6]) H. v. Pechmann u. P. Runge, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 323, 2920 (1894).
[7]) J. N. Ashley, B. N. Davis, A. V. Nineham u. R. Slack, J. chem. Soc. **1953**, 3881; Jodid Schmp. 218°.

Heraeus, Typ PL 313 mit Brenner S 81/80 Watt als Strahlenquelle) auch für präparative Ansätze (bis 8 g Tetrazoliumsalz) umgestaltet. Unter Durchmischen mit einem Stickstoffstrom und Zusatz von wenig Salpetersäure konnten bequem größere Mengen bis 3-proc. wäßrig-alkoholische Lösungen verschiedener Tetrazoliumsalze unter Wasserkühlung belichtet und daraus in guten Ausbeuten die erwarteten Photoprodukte erhalten werden. In Tab. 1 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Es ist ersichtlich, daß die Schmelzpunkte der Photo-Tetrazoliumverbindungen allgemein höher liegen als diejenigen der Ausgangssalze. Die Nitrate der Photoprodukte waren durch ihre gute Kristallisierbarkeit leicht analysenrein zu erhalten. Die Ausbeuten lagen zwischen 35 und 85%, wobei in der Berechnung unverändertes Tetrazoliumsalz nicht berücksichtigt wurde. Die Belichtungszeiten waren sehr verschieden (8—80 Stunden). Es wurde in allen Ansätzen solange belichtet, bis bei einer Probe durch alkalische Reduktion mit Natriumdithionit rotes Formazan nur noch in geringen Mengen entstand. Bestrahlte man zu lange, dann trat Ausbeuteverminderung ein. Wurden jedoch die Bestrahlungszeiten zu kurz gewählt, dann ergaben sich Schwierigkeiten bei der Trennung von Ausgangsmaterial und entstandener Photoverbindung.

Die Leichtigkeit der Photodehydrierungsreaktion ist von den Substituenten am Tetrazolring abhängig. Eine systematische Aussage konnte an dem zur Verfügung stehenden Material nicht getroffen werden. Neben den Tetrazoliumsalzen mit unsubstituierten Phenylgruppen eigneten sich zur Dehydrierung auch solche, die Halogen, eine Carboxylgruppe oder einen Methoxylrest in den Phenylgruppen der 2- und 3-Stellung trugen. Die in der folgenden Zusammenstellung (Tab. 2) aufgeführten Tetrazoliumsalze mit Biphenyl-, Naphthyl-, Nitrophenyl- und Methoxyphenyl-substituenten konnten nicht in Photoprodukte verwandelt werden.

Tab. 2. Zur Photodehydrierung nicht geeignete Tetrazoliumsalze

Tetrazoliumsalz	Schmp.
2-Diphenylyl-3,5-diphenyl-tetrazoliumchlorid[8])	242—243
2-(α-Naphthyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumbromid[9])	214—215
2-(β-Naphthyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumbromid[9])	208—210
2-(p-Nitrophenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumchlorid	234—235
5-Phenyl-2,3-di-(p-nitrophenyl)-tetrazoliumchlorid	195
2,3,5-Tri-(p-methoxyphenyl)-tetrazoliumchlorid	168

Die Fig. 1 und 2 zeigen eine Zusammenstellung von Adsorptionskurven der von uns dargestellten Verbindungen. In allen unter-

[8]) D. Jerchel u. H. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **563**, 200 (1949).
[9]) I. Hausser, D. Jerchel, R. Kuhn, Chem. Ber. **84**, 651 (1951).

suchten Fällen haben die Photo-Verbindungen (ausgezogene Kurven) charakteristische Maxima im Gebiet zwischen 260 und 270 mμ. Bei den einfachen Tetrazoliumsalzen (gestrichelte Kurven) finden sich demgegenüber — mit Ausnahme von 2,3-Diphenyl-5-methyl- und 2,3-Diphenyl-tetrazoliumsalz Maxima bei 245—255 mμ jedoch mit wesentlich tieferen Extinktionswerten.

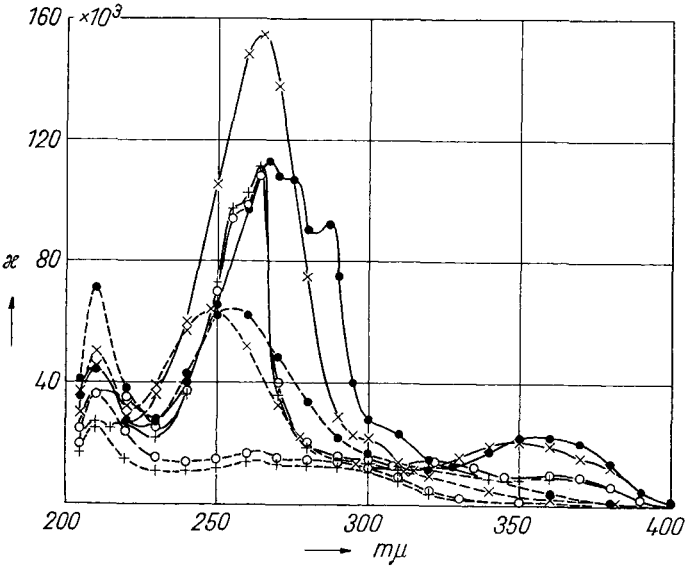


Fig. 1. Lichtabsorption (in Äthanol)

(× ··· — ×) 2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumnitrat,
(× —— ×) 2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazoliumbromid,
(○ - - - ○) 2,3-Diphenyl-5-methyl-tetrazoliumnitrat,
(○ —— ○) 2,3-Diphenylen-5-methyl-tetrazoliumnitrat,
(+ – – – +) 2,3-Diphenyl-tetrazoliumchlorid,
(+ —·— +) 2,3-Diphenylen-tetrazoliumnitrat,
(● ··· — ●) 2,3,5-Tritolyl-tetrazoliumnitrat und
(● – – – ●) 2,3-(5,5′-Dimethyl-diphenylen)-5-(4-tolyl)-tetrazoliumchlorid.

Die in der letzten Spalte von Tab. 1 angeführten Phenazone wurden durch katalytische Hydrierung der Photoprodukte in Alkohol mit Raney-Nickel als Katalysator gewonnen. Diese Abbaureaktion diente uns als Konstitutionsbeweis und zeigte den erfolgten Photo-Ringschluß an. Die Photo-Reaktionen von 2,3-Di-(m-chlorphenyl)-5-phenyl-, 2-(m,p-Dichlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat und 2-(m-Methoxyphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat scheinen jedoch uneinheitlich zu verlaufen. Die Schmelzpunkte der entstandenen Phenazone waren unscharf (155—188°,

152—188° bzw. 130—142°). Das als Vergleichspräparat für das Hydrierungsprodukt aus dem erstgenannten Tetrazoliumsalz von uns auf anderem Weg dargestellte 2,7-Dichlorphenazon zeigte den Schmp. 251° [10]). Durch mehrfache Kristallisation ließ sich ein Teil

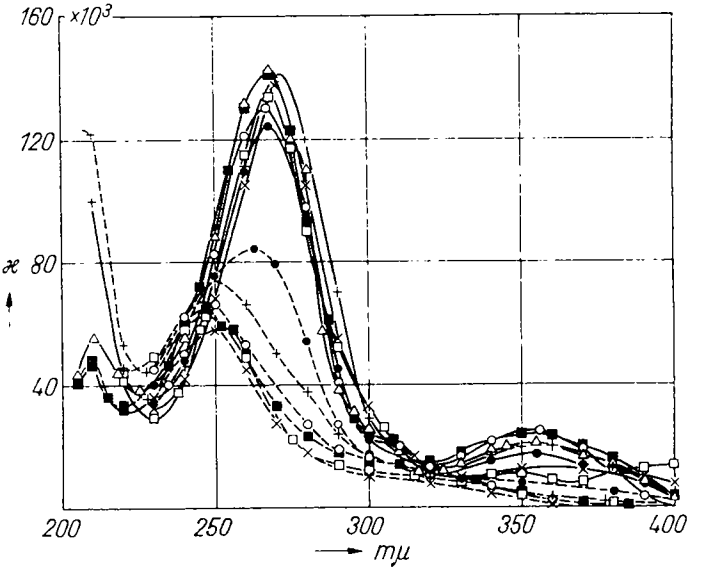


Fig. 2. Lichtabsorption (in Äthanol)

(○ ○) 2-(p-Chlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat,
(○ ○) 2,3-(5-Chlordiphenylen)-5-phenyl-tetrazoliumnitrat,
(● ●) 2-(m-Chlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat,
(● ——— ●) 2,3-4(bzw. 6)-Chlordiphenylen-5-phenyl-tetrazoliumnitrat,
(+ +) 2-(m p-Dichlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat,
(× ×) 2,3-4,5(bzw. 5,6)-Dichlordiphenylen-5-phenyl-tetrazoliumnitrat,
(× ×) 2,3-4,4′(bzw. 4,6′)-Dichlor-diphenylen-5-phenyl-tetrazoliumnitrat,
(□ □) 2-(m-Methoxy-phenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat,
(□ □) 2,3-4(bzw. 6)-Methoxydiphenylen-5-phenyl-tetrazoliumnitrat,
(▪ ▪) 2-(p-Carboxyphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumbromid,
(▪ ▪) 2,3-(5-Carboxydiphenylen)-5-phenyl-tetrazoliumbromid und
(△ △) 2,3-(5-Carbäthoxydiphenylen)-5-phenyl-tetrazoliumnitrat.

des bei 155—188° schmelzenden Produktes durch Mischschmelzpunkt (248°) und Röntgenspektrum als 2,7-Dichlorphenazon identifizieren. 2,3- sowie 3,4-Dichlorphenazon zum Vergleich konnten bisher nicht dargestellt werden.

[10]) F. Ullmann, J. Bielecki, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 2174 (1901) sowie F. Ullmann u. W. R. Forgan, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3802 (1901) geben eine Vorschrift zur Darstellung von 4,4'-Dichlor-2,2'-dinitrobiphenyl.

Die Darstellung der mit ihren Eigenschaften in Tab. 3 zusammengestellten Radikale erfolgte, wie früher beschrieben, mit Natriumdithionit[2]). Für die Photoprodukte aus 2,3-Diphenyl-tetrazoliumchlorid und 2,3-Diphenyl-5-methyl-tetrazoliumchlorid ist dieses Reduktionsmittel unzweckmäßig (Phenazonbildung). Hier kam Natriumstannit[2]) zur Anwendung. Wie wir uns bei dem Photoprodukt aus 5-Methyl-2,3-diphenyl-tetrazoliumnitrat überzeugen konnten, entstand das Radikal auch in hoher Ausbeute (90%) durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in wäßriger Lösung.

Die präparativen Ausbeuten an Radikal liegen zwischen 55 und 92%. In Spalte 4 sind die Farben der Radikale in benzolischer Lösung angegeben. Alle Radikale mit einem Phenylrest in 5-Stellung zeigen tief olivgrüne Farbe mit Ausnahme derjenigen, die in einem Benzolkern der Diphenylengruppe eine Carboxylgruppe enthalten. Diese Verbindungen sind ebenso wie diejenigen mit aliphatischem Rest in der 5-Stellung des Tetrazolringes tiefblau gefärbt.

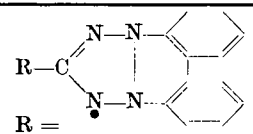
Die olivfarbenen Radikale aus Photo-2-(p-Chlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat und -2-(m,p-Dichlorphenyl)-3,5-diphenyltetrazoliumnitrat gingen nach mehrstündigem Stehen in benzolischer Lösung unter Luftabschluß in tief violette Verbindungen über, die sich auch in Form von Kristallnadeln gewinnen ließen. Diese Verbindungen waren nicht mehr paramagnetisch, konnten aber durch Jod- oder Säurezusatz in Benzol wie die ihnen entsprechenden Radikale in Photo-Salze übergeführt werden. Die Analysen dieser violetten Verbindungen zeigten die gleichen Daten wie die Radikale. Eine Molekulargewichtsbestimmung war auf Grund ihrer außerordentlichen Empfindlichkeit nicht durchführbar. Vielleicht könnte man hier an das Vorliegen unbeständiger Dimerisationsprodukte denken.

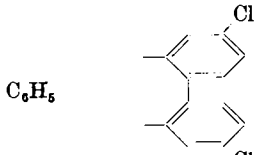
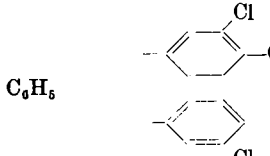
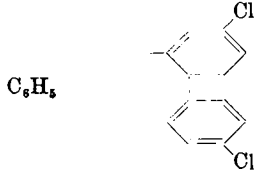
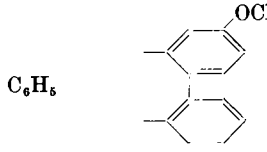
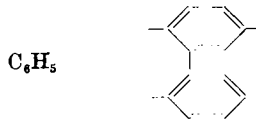
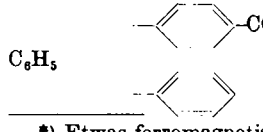
Aus dem tiefblauen 2,3-Diphenylen-tetrazolium-Radikal (III, R=H) entstand beim längeren Aufbewahren sowohl in Lösung als auch in festem Zustand eine beständige, tiefgelbe, in Nadeln kristallisierende diamagnetische Verbindung mit dem Schmp. 206—207°. Im Gegensatz zu den vorgenannten violetten Körpern ist diese gegen Säuren beständig. Molekulargewichtsbestimmungen in Campher und *cis*-Hexahydro-p-aminobenzoesäure-lactam[11]) ergaben schwankende Werte. Auch in dieser Verbindung vermuten wir ein Dimerisationsprodukt. Der hydrierende Abbau ergab wie erwartet Phenazon.

Der Radikalgehalt der Präparate wurde sowohl jodometrisch als auch durch magnetische Messung bestimmt. Die so ermittelten Werte stimmen im allgemeinen überein, liegen aber meistens unter

[11]) G. Wendt, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 425 (1942).

Tab. 3. Tetrazolium-Radikale

R = 	Schmp.	Ausbeute %	Farbe in Benzol abs. Maxima	Susceptibilität p	a) %Radikal (titriert) b) %Radikal (magn.Messung)	Bemerkungen[3])
C_6H_5	160—161	75	olivgrün 500, 660 mμ	etwa $1300 \cdot 10^{-6}$*)	a) 99 b) ~100	norm. Verh. n. d. Curieschen Gesetz
CH_3	125—127	92	tiefblau 610 mμ	etwa $1000 \cdot 10^{-6}$*)	a) 92 5) ~79	Abnahme des Paramagnetismus b. tiefer Temperatur
H	119—122	75	tiefblau 625 mμ	$1060 \cdot 10^{-6}$	a) 79 b) 83	Abnahme des Paramagnetismus b. tiefer Temperatur
$C_6H_4(p)CH_2$	—	—	olivgrün	—	a) 68	—
C_6H_5	310	60	olivgrün 690 mμ	$1460 \cdot 10^{-6}$ (3 Messungen, ± 1%)	a) 96 b) 115	norm. Verh. n. d. Curieschen Gesetz

	193—196	78	olivgrün 680, 505 mμ	$1090 \cdot 10^{-6}$	a) — b) 86	norm. Verh. n. d. Curieschen Gesetz
	375	55	olivgrün 538, 570 mμ	$950 \cdot 10^{-6}$	a) — b) 75	Abnahme des Paramagnetismus bei tiefer Temperatur
	172—175	59	olivgrün	$1090 \cdot 10^{-6}$	a) 88 b) 86	Abnahme des Paramagnetismus bei sehr tiefer Temperatur
	129—139	55	olivgrün 650 mμ	etwa $1000 \cdot 10^{-6}$*)	a) 66 b) ~80	norm. Verh. n. d. Curieschen Gesetz
	—	—	in NaOH tiefblau	—	—	—
	143—146	60	tiefblau 715 mμ	$1205 \cdot 10^{-6}$	a) — b) 95	—

*) Etwas ferromagnetisch

100% Radikalgehalt. Der Fehlbetrag könnte durch die außerordentliche Empfindlichkeit der Präparate (u. a. gegenüber Kohlensäure der Luft) erklärt werden.

Der magnetisch ermittelte γ-Wert des Radikals aus dem Photoprodukt des 2-(p-Chlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrats wurde von Herrn Dr. K. H. Hausser, dem wir alle magnetischen Messungen verdanken, zu $1460 \cdot 10^{-6}$ entsprechend 115% Radikalgehalt gefunden und in mehreren Messungen reproduziert. Er wäre mit der Annahme einer Entkopplung der Spins zweier Elektronen erklärbar[3]). Das Titrationsergebnis ergab einen Radikalgehalt von 96%.

Die jodometrische Titration des 2,3-Diphenylen-5-methyl-tetrazolium-Radikals stieß auf Schwierigkeiten. Nach dem Verbrauch der dem Radikal entsprechenden Jodmenge wurde weiter Jod aufgenommen. Das zunächst entstandene 2,3-Diphenylen-5-methyltetrazoliumjodid bildete eine Perjodverbindung ($C_{14}H_{11}N_4J \cdot J_2$).

Wie wir fanden, ist es eine allgemeine Eigenschaft sowohl der einfachen Tetrazolium- als auch der Phototetrazoliumhalogenide Jod und auch Brom unter Bildung von Perhalogeniden aufzunehmen.

Die Tetrazoliumperhalogenide sind als Halogenisierungs- und Dehydrierungsmittel brauchbar. Orientierende Versuche mit Triphenyltetrazoliumbromidperbromid ergaben, daß sich

1. Formazane zu Tetrazoliumbromiden dehydrieren lassen,
2. Phenol in Tribromphenol umgewandelt werden kann,
3. aus Aceton Bromaceton entsteht,
4. Dibrombuttersäure aus Crotonsäure gebildet wird,
5. die Anlagerung von Brom an Cyclohexen gelingt.

Die Anlagerung von Brom an Cyclohexen und die Substitution bei Phenol mit dem zum Vergleich herangezogenen Bromsuccinimid geht im Verhältnis zu derjenigen mit Triphenyltetrazoliumbromidperbromid langsamer vor sich. Mit Dibromdimethylhydantoin[12]) verlaufen die genannten Reaktionen jedoch schneller.

Beschreibung der Versuche

2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazoliumnitrat

5 g Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) in 500 ccm Wasser-Alkohol-Gemisch (4:1) wurden nach Zugabe von 20 ccm 2n-Salpetersäure in einem Standglas unter Wasseraußenkühlung mit einer UV-Eintauchlampe während 24 Stunden unter Durchleiten von Stickstoffgas bestrahlt. Das Ende der Reaktion konnte dadurch festgestellt werden, daß sich bei der Reduktion einer Probe mit Natriumdithionit fast kein Formazan mehr nachweisen ließ. In einer Schale auf dem Dampfbad wurde nun das Lösungsmittel abgedampft, 2-mal mit je 20 ccm Isopropylalkohol zur Entfernung von nicht umgesetztem Tetrazoliumsalz und Zersetzungsprodukten gewaschen und der Rückstand aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 4,8 g, 80% d. Th. Schwach braungelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 322°.

$C_{19}H_{13}N_5O_3$ (359,3)	Ber.	C 63,79	H 3,78	N 19,92
	Gef.	» 63,51	» 3,65	» 19,49

[12]) Präparat Br 55 der Bromine Producers Co., Filer City, Mich., USA.

2,3-Diphenylen-5-methyl-tetrazoliumnitrat

In der gleichen Weise konnten aus 1,9 g 2,3-Diphenyl-5-methyl-tetrazoliumchlorid nach der Photodehydrierung 0,88 g, 42% d. Th., an Photoprodukt isoliert werden. Kristallisation aus Alkohol/Äther. Schwach gelb gefärbte Nadeln vom Schmp. 318°.

$C_{14}H_{11}N_5O_3$ (297,3)	Ber.	C 56,56	H 3,73	N 23,57
	Gef.	» 57,18	» 3,94	» 23,85

Die zur Konstitutionsbestimmung durchgeführte katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Alkohol ergab in nahezu quantitativer Ausbeute Phenazon vom Schmp. 154° (Mischschmp. mit nach R. B. Sandin und F. L. Cairns[13]) dargestelltem Phenazon 154°).

2,3-Diphenylen-5-methyl-tetrazolium-Radikal

150 mg 2,3-Diphenylen-5-methyl-tetrazoliumnitrat wurden in 20 ccm Wasser gelöst, mit etwa 25 ccm Benzol überschichtet und nach Zugabe von 3 ccm 2n-NaOH unter kräftigem Rühren mit überschüssiger Natriumstannitlösung versetzt. Die durch entstandenes Radikal tiefblau gefärbte Benzollösung wurde 2-mal mit 20 ccm 1-proc. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über Soda getrocknet und bei etwa 40° i. V. eingedampft. Nach 30 Min. langem Trocknen der auf diesem Weg erhaltenen blauschwarzen Kristallnadeln (85 mg, 72% d. Th.) bei Zimmertemperatur erfolgte Elementaranalyse und Titration. Schmp. 125—127°.

$C_{14}H_{11}N_4$ (235,3)	Ber.	C 71,47	H 4,71	N 23,81
	Gef.	» 70,86	» 5,48	» 23,06

Aus 1 g 2,3-Diphenylen-5-methyl-tetrazoliumnitrat konnten durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Wasser 0,7 g des unlöslichen Radikals durch Ausschütteln mit Benzol gewonnen werden. Ausbeute 92% d. Th. Schmp. 125 bis 127°.

2,3-Diphenylen-tetrazoliumnitrat

Aus 1 g Diphenyl-tetrazoliumbromid (Schmp. 249—251°) in 200 ccm Wasser und 20 ccm 2n-HNO_3 entstanden nach 40 Stunden dauerndem Belichten 690 mg an 2,3-Diphenylen-tetrazoliumnitrat in Form von Kristallnadeln (aus Alkohol/Äther) mit dem Schmp. 355° (Zers.). Ausbeute 69% d. Th.

$C_{13}H_9N_5O_3$ (283,2)	Ber.	C 55,12	H 3,20	N 24,73
	Gef.	» 54,79	» 3,03	» 24,65

2,3-Diphenylen-tetrazolium-Radikal

0,35 g des Photoproduktes aus Diphenyl-tetrazoliumbromid wurden der Reduktion mit Natriumstannit unter den oben beschriebenen Bedingungen unterworfen. Es konnten 0,2 g, 75% d. Th., des in fast schwarzen Nadeln kristallisierenden und in Benzol mit tiefblauer Farbe löslichen Radikals mit dem Schmp. 119—122° isoliert werden. Die Reduktion mittels Natriumdithionit in sodaalkalischer Lösung ergab demgegenüber nur in einer Ausbeute von 45% d. Th. das Radikal.

$C_{13}H_9N_4$ (221,2)	Ber.	C 70,59	H 4,11	N 25,33
	Gef.	» 70,90	» 3,75	» 25,50

Titration: Einwaage 44,2 mg in 50 ccm Benzol, Verbrauch: 7,9 ccm n/50 Jodlösung = 79% Radikalgehalt.

Bei längerer Aufbewahrung an der Luft oder in benzolischer Lösung am besten unter Zusatz weniger Tropfen Äthanol entstand eine intensiv gelbe, sublimier-

[13]) J. Am. Soc. **58**, 2019 (1936).

bare Verbindung mit dem Schmp. 206–207°. Kristallisation in Nadeln aus Alkohol. Die Analyse entsprach der Bruttozusammensetzung des Radikals.

Gef. C 70,29 H 3,80 N 25,30

Mol-Gew. (in Campher) 309,1, 253,5; (in *cis*-Hexahydro-p-amino-benzoesäure-lactam) 174.

Die zur Konstitutionsbestimmung durchgeführte Weiterreduktion sowohl des tiefblauen Radikals als auch der gelben aus diesem Radikal entstehenden Verbindung mit Natriumdithionit in Alkohol oder durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von Raney-Nickel in Methanol führte in der nahezu berechneten Ausbeute zum Phenazon mit dem Schmp. 154° (Mischschmp.)[13]).

2,3-(5,5'-Dimethyl-diphenylen)-5-(4-tolyl)-tetrazoliumchlorid

Aus 4 g p-Tolylaldehyd-p-tolylhydrazon (Schmp. 153°), gelöst in 40 ccm Pyridin und 60 ccm Alkohol, entstanden nach Zugabe des Diazoniumsalzes aus 2 g p-Toluidin 2,4 g Tri-p-tolyl-formazan. Nadeln aus Aceton/Wasser. Schmp. 178°.

$C_{22}H_{22}N_4$ (342,4) Ber. N 16,36 Gef. N 16,18

2 g Tritolylformazan wurden der Dehydrierung mit Isoamylnitrit und Salzsäure unterworfen. 1,6 g, 70% d. Th. 2,3,5-Tri-p-tolyl-tetrazoliumchlorid vom Schmp. 221—223° nach Kristallisation aus Alkohol/Essigester.

$C_{22}H_{21}N_4Cl \cdot {}^1/_2\,H_2O$ (385,9)	Ber.	C 68,47	H 5,75	N 14,52
	Gef.	» 68,55	» 4,90	» 14,25

Die Dehydrierung in einer Quarzküvette im Licht einer Quarzlampe in alkoholischer Lösung führte zum gesuchten Photoprodukt, mit dem Schmp. 285°.

$C_{22}H_{19}N_4Cl \cdot 1^1/_2\,H_2O$ (400,9)	Ber.	C 65,91	H 5,28	N 13,98	O 5,98
	Gef.	» 65,79	» 5,43	» 14,18	» 5,6

2,3-(5,5'-Dimethyl-diphenylen)-5-(4-tolyl)-tetrazolium-Radikal

20 mg Photoprodukt aus Tritolyltetrazoliumchlorid wurden in 5 ccm Wasser gelöst, wie beschrieben mit Benzol überschichtet und mit 20 ccm n/10 Natriumstannitlösung in das tief olivgrüne Radikal übergeführt. Nach dem Abdampfen des Benzols hinterblieben 13 mg, die nach der Jodtitration 68% Radikal entsprechen.

2,3-(5-Chlordiphenylen)-5-phenyl-tetrazoliumnitrat

12 g N-p-Chlorphenyl-N', C-diphenylformazan[7]) wurden in 100 ccm Essigester gelöst und bei 45° tropfenweise mit 2 ccm HNO_3 (d = 1,42) versetzt. Die Entfärbung trat nach wenigen Minuten ein. Nach Zugabe von 100 ccm Äther fiel 2-p-Chlorphenyl-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat kristallin an. Nach der Umkristallisation aus Alkohol/Essigester waren es 13 g, 95% d. Th., mit dem Schmp. 224—225°.

$C_{19}H_{14}O_3N_5Cl$ (395,8)	Ber.	C 57,65	H 3,57
	Gef.	» 57,57	» 3,78

Aus 1 g dieses Salzes konnten in der oben beschriebenen Weise durch Photodehydrierung nach 30 Stunden 0,74 g, 73% d. Th., Photoprodukt in Form von Kristallnadeln mit dem Schmp. 291—292° erhalten werden.

$C_{19}H_{12}O_3N_5Cl$ (393,8)	Ber.	C 57,95	H 3,07	N 17,78
	Gef.	» 58,24	» 3,28	» 17,69

Die katalytische Hydrierung (in Methanol mit Raney-Nickel) von 1 g 2,3-(5-Chlordiphenylen)-5-phenyl-tetrazoliumnitrat ergab 300 mg aus Alkohol kristallisiertes und durch Sublimation i. V. gereinigtes 3-Chlor-phenazon mit dem Schmp. 211°.

$C_{12}H_7N_2Cl$ (214,6)	Ber.	C 67,14	H 3,29	N 13,05
	Gef.	» 67,30	» 3,59	» 13,45

2,3-(5-Chlordiphenylen)-5-phenyl-tetrazolium-Radikal

In der beschriebenen Weise[2]) erfolgte die Darstellung. So wurden aus 500 mg Phototetrazoliumsalz 0,25 g Radikal erhalten, das in benzolischer Lösung olivgrün war und in fast schwarzen Nadeln vom Schmp. 310° (Zers.) anfiel. Ausbeute 60% d. Th. Kristallisation aus Benzol/Benzin.

$C_{19}H_{13}N_4Cl$ (331,8)	Ber.	C 68,78	H 3,65	N 16,89
	Gef.	» 69,34	» 4,15	» 16,96

Radikalgehalt (jodometr.) 96%.

Beim Stehenlassen färbte sich die anfangs olivfarbene Radikallösung langsam violett. Nach 2 Tagen war die Farbumwandlung vollständig; mit Benzin ließ sich eine dunkelrote in Nadeln kristallisierende, aus Benzol/Benzin umkristallisierbare Substanz gewinnen. Ein Schmp. konnte nicht bestimmt werden. Die Analyse entsprach einer mit dem Radikal isomeren Verbindung.

	Gef.	C 68,86	H 4,07	N 17,18

Die Substanz war diamagnetisch, verbrauchte aber in benzolischer Lösung Jod (38 mg:4,86 ccm n/50-Jodlösung).

2,3-[4 (bzw. 6)-Chlordiphenylen]-5-phenyl-tetrazoliumnitrat

4 g N-m-Chlorphenyl-N′,C′-diphenylformazan (aus Benzaldehydphenylhydrazon und diazotiertem m-Chloranilin, Schmp. 161—162°, $C_{19}H_{15}N_4Cl$ [334,8] Ber. N 16,74, Gef. N 16,74) wurden der Dehydrierung mit HNO_3 in Essigester unterworfen und ergaben 4,30 g, 90% d. Th., 2-(m-Chlorphenyl)-3,5-diphenyltetrazoliumnitrat vom Schmp. 191—192°. Kristallisation aus Alkohol/Äther.

$C_{19}H_{14}O_3N_5Cl$ (395,8)	Ber.	C 57,65	H 3,57
	Gef.	» 57,74	» 3,41

Aus 2 g des Salzes entstanden nach 15-stündiger Belichtung in Wasser 1,7 g, 85% d. Th., Photoprodukt. Kristallisation aus Alkohol. Nadeln vom Schmp. 289—291°.

$C_{19}H_{12}O_3N_5Cl$ (393,8)	Ber.	C 57,95	H 3,07	N 17,78
	Gef.	» 58,41	» 3,23	» 17,57

90 mg 2-Chlorphenazon[14]) wurden durch katalytische Hydrierung in Alkohol mit Raney-Nickel aus 0,5 g des entstandenen Photo-Tetrazoliumsalzes erhalten. Nadeln aus Alkohol. Reinigung durch Sublimation i. V. Schmp. 141—142°.

$C_{12}H_7N_2Cl$ (214,6)	Ber. N 13,05	Gef. N 13,09

2,3-[4 (bzw. 6)-Chlordiphenylen]-5-phenyl-tetrazolium-Radikal

Unter Anwendung von Natriumdithionit konnten aus 0,8 g Phototetrazoliumsalz 0,53 g, 78% d. Th., an in Benzol mit olivgrüner Farbe löslichem, in schwarzen Nadeln aus Benzol/Benzin kristallisierendem Radikal vom Schmp. 193—196° erhalten werden.

$C_{19}H_{13}N_4Cl$ (331,8)	Ber.	C 68,78	H 3,85	N 16,89
	Gef.	» 69,97	» 3,89	» 16,65

2,3-[4,5 (bzw. 5,6)-Dichlordiphenylen]-5-phenyl-tetrazoliumnitrat

Aus 2 g N-(m,p-Dichlorphenyl)-N′,C-diphenyl-formazan (aus Benzaldehydphenylhydrazon und diazotiertem m,p-Dichloranilin, Schmp. 157°, $C_{19}H_{14}N_4Cl_2$ [369,2] Ber. C 61,00, H 3,82; Gef. C 61,66, H 3,87) konnten in Essigester mit HNO_3

[14]) Wahrscheinlich handelt es sich hier um reines 2-Chlorphenazon und nicht 4-Chlorphenazon, jedoch konnte ein Konstitutionsbeweis hierfür nicht erbracht werden.

2,2 g, 94% d. Th., in Nadeln aus Alkohol/Äther kristallisierendes 2-(m,p-Dichlorphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat vom Schmp. 202—203° synthetisiert werden.

$C_{19}H_{13}N_5O_3Cl_2$ (430,2)	Ber.	C 53,04	H 3,05	N 16,28
	Gef.	» 53,03	» 3,29	» 16,67

Nach 60 Stunden Belichtung waren aus 1 g Tetrazoliumsalz 0,4 g, 40% d. Th., Photoprodukt entstanden, das nach Kristallisation aus Alkohol/Essigester ab 295° langsam (Zers.) schmolz.

$C_{19}H_{11}O_3N_5Cl_2$ (428,2)	Ber.	C 53,29	H 2,59	N 16,36
	Gef.	» 53,07	» 2,33	» 15,95; 16,82

Aus diesem Photoprodukt konnte durch katalytische Hydrierung unter den oben angegebenen Bedingungen Dichlorphenazon (wahrscheinlich Gemisch von 2,3- und 3,4-Dichlorphenazon) erhalten werden, das nach mehrmaliger Kristallisation und Vakuumsublimation im Bereich von 152—188° schmolz.

2,3-[4,5 (bzw. 5,6)-Dichlordiphenylen]-5-phenyl-tetrazolium-Radikal

430 g des vorgenannten Photosalzes konnten mit Natriumdithionit in 0,2 g, 55% d. Th., Radikal verwandelt werden, das sich mit tief olivgrüner Farbe in Benzol löste. Das Präparat zeigt ab 180° langsame Verfärbung.

$C_{19}H_{11}N_4Cl_2$ (366,2)	Ber.	C 62,31	H 3,03	N 15,30
	Gef.	» 62,07	» 3,22	» 15,37

Die benzolische Radikallösung war nach 4—5 Stunden tief violett gefärbt. Durch Zugabe von Benzin (60—70°) konnte aus ihr ein rotbraunes Pulver gefällt werden, das sich aus Benzol/Benzin kristallisieren ließ. Ein Schmp. war nicht zu bestimmen. Die Analyse entsprach einer Verbindung von der Zusammensetzung des Radikals.

	Gef.	C 62,42	H 3,28	N 15,04

2,3-[4,4′ (bzw. 4,6′)-Dichlordiphenylen]-5-phenyl-tetrazoliumnitrat

Die Kupplung von Benzaldehyd-m-chlorphenylhydrazon mit diazotiertem m-Chloranilin führte zum N,N′-Di (-m-chlorphenyl)-C-phenyl-formazan (Schmp. 160°, $C_{19}H_{14}N_4Cl_2$ [369,2] Ber. N 15,18, Gef. 15,47), 1,23 g dieses Formazans, dehydriert mit HNO_3 in Essigester, ergaben 1,29 g, 90% d. Th., 2,3-Di(-m-chlorphenyl)-5-phenyl-tetrazoliumnitrat vom Schmp. 185—186°. Kristallisation in Nadeln aus Alkohol/Äther.

$C_{19}H_{13}O_3N_5Cl_2$ (430,2)	Ber.	C 53,04	H 3,05	
	Gef.	» 53,12	» 3,09	

Die Umwandlung in sein Photoprodukt wurde in Wasser/Alkohol vorgenommen und dauerte 40 Stunden. 1 g ergaben 0,35 g, 35% d. Th., davon. Kristallisation aus Alkohol/Äther. Schmp. 272° (Zers.).

$C_{19}H_{11}O_3N_5Cl_2$ (428,8)	Ber.	C 53,29	H 2,59	N 16,36
	Gef.	» 53,33	» 2,57	» 16,37

Aus 0,3 g dieses Photo-tetrazoliumsalzes entstanden 85 mg eines Gemisches, wahrscheinlich bestehend aus 2,5- und 2,7-Dichlor-phenazon vom Schmp. 155 bis 188°. Nach verlustreicher mehrmaliger Kristallisation aus Eisessig wurde daraus 2,7-Dichlor-phenazon vom Schmp. 248° erhalten und mit dem nachstehend aufgeführten auf anderem Wege erhaltenen 2,7-Dichlorphenazon als identisch befunden.

2,7-Dichlorphenazon.

2,2′-Dinitro-4,4′-dichlor-biphenyl[10]) wurden durch katalytische Hydrierung in Methanol mit Raney-Nickel in 0,6 g Dichlorphenazon übergeführt. Reinigung durch Sublimation i. V. und Kristallisation aus Alkohol. Schmp. 248°.

$C_{12}H_6N_2Cl_2$ (249,1)	Ber.	C 57,86	H 2,43	N 11,25
	Gef.	» 57,80	» 2,60	» 11,16

2,3-[4,4′ (bzw. 4,6′)-Dichlordiphenylen]-5-phenyl-tetrazolium-Radikal

0,15 g des vorgenannten Photo-salzes wurden der Reduktion mit Natriumdithionit unterworfen und so 0,076 g, 59% d. Th., an Radikal erhalten. Nahezu schwarze Nadeln aus Benzol/Benzin vom Schmp. 172—175° (Zers.).

$C_{19}H_{11}N_4Cl_2$ (366,2)	Ber.	C 62,31	H 3,03	N 15,30
	Gef.	» 62,31	» 3,19	» 14,91

Radikalgehalt (jodom.) 88%.

2,3-[4(bzw. 6)-Methoxydiphenylen]-5-phenyl-tetrazoliumnitrat

In der bei den vorstehenden Dichlorverbindungen angegebenen Weise konnten aus N-(m-Methoxyphenyl)-N′,C-diphenyl-formazan [aus Alkohol/Aceton Nadeln vom Schmp. 131—132°, $C_{20}H_{18}ON_4$ (330,4), Ber. N 16,96; Gef. N 17,20) 2-(m-Methoxyphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat erhalten werden, das in 90-proc. Ausbeute nach der Kristallisation aus Alkohol/Äther in Nadeln kristallisierte. Schmp. 185—187°.

$C_{20}H_{17}O_4N_5$ (391,4)	Ber.	C 61,37	H 4,38	N 17,90
	Gef.	» 61,95	» 4,49	» 18,05

80-stündige Belichtung von 1 g dieses Tetrazoliumsalzes führte zu 0,4 mg, 40% d. Th., Photoverbindung. Kristallisation aus Alkohol/Essigester in Nadeln. Schmp. 226—230° (ab 195° Verfärbung).

$C_{20}H_{15}O_4N_5$ (389,4)	Ber.	C 61,69	H 3,88	N 17,99
	Gef.	» 60,93	» 4,12	» 17,72

80 mg Photoverbindung wurden in Alkohol mit Raney-Nickel der Hydrierung unterworfen. Es entstanden 21 mg Methoxy-phenazon (wahrscheinlich Mischung von 2- und 4-Methoxyphenazon), das nach Kristallisation aus Alkohol/Wasser und anschließender Vakuumsublimation bei 130—142° schmolz.

$C_{13}H_{10}N_2O$ (210,2)	Ber.	C 74,27	H 4,79	N 13,33
	Gef.	» 74,35	» 5,14	» 13,48

2,3-[4 (bzw. 6)-Methoxy-diphenylen]-5-phenyl-tetrazolium-Radikal

Aus 0,4 g Methoxydiphenylen-phenyl-tetrazoliumnitrat konnten nach Natriumdithionitreduktion 0,125 g, 55% d. Th., sehr unbeständiges, in Benzol olivfarbiges, in fester Form nahezu schwarzes Radikal gewonnen werden. Schmp. 129—139°.

$C_{20}H_{15}ON_4$ (327,4)	Ber.	C 73,37	H 4,62	N 17,11
	Gef.	» 73,02	» 5,07	» 16,78

Radikalgehalt (jodom.) 66%.

2,3-(5-Carboxydiphenylen)-5-phenyl-tetrazoliumbromid

Aus N-(p-Carboxyphenyl)-N′,C-diphenyl-formazan (Kristallisation aus Alkohol in roten Nadeln vom Schmp. 211°, $C_{20}H_{16}O_2N_4$ (344,4), Ber. N 16,27; Gef. N 16,34) wurde unter Verwendung von Bromsuccinimid[15]) in Essigester 2-(p-Carboxyphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumbromid gewonnen. Ausbeute 80% d. Th. Kristallisation aus Alkohol/Essigester. Schmp. 241°.

$C_{20}H_{15}O_2N_4Br$ (423,3)	Ber.	C 56,75	H 3,57	N 13,24
	Gef.	» 56,44	» 4,05	» 13,27

Die 24-stündige Belichtung von 2 g dieser Substanz in wäßriger Lösung führte zu 1,39 g, 65% d. Th., des gewünschten Photoproduktes. Nadeln aus Pyridin/Äther. Schmp. 374° (Zers.).

$C_{20}H_{13}O_2N_4Br$ (421,2)	Ber.	C 57,02	H 3,11	N 13,30
	Gef.	» 56,94	» 3,31	» 13,03

[15]) R. Kuhn u. W. Münzing, Chem. Ber. **86**, 858 (1953).

0,7 g der Photoverbindung wurden in 30 ccm n/10-NaOH gelöst und katalytisch hydriert (Raney-Nickel). Nach der Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff konnte durch Ansäuern mit Essigsäure 0,15 g 3-Phenazon-carbonsäure kristallin abgeschieden werden. Kristallisation aus Alkohol/Wasser. Nadeln vom Schmp. 362°.

$C_{13}H_8O_2N_2$ (224,2)	Ber.	C 69,64	H 3,60	N 12,50
	Gef.	» 69,38	» 3,92	» 12,76

Die Decarboxylierung dieser Säure mit Cu-Pulver bei 150° führte zu Phenazon mit dem Schmp. 154°

2,3-(5-Carboxydiphenylen)-5-phenyl-tetrazolium-Radikal

Mit Natriumdithionit oder Natriumstannit konnte das in wäßriger Lösung tiefblaue Radikal gewonnen werden. Eine Isolierung dieser als Na-Salz vorliegenden Verbindung gelang nicht.

2,3-(5-Carbäthoxydiphenylen)-5-phenyl-tetrazoliumnitrat

Die Dehydrierung von 1 g N-(p-Carbäthoxyphenyl)-N',C-phenyl-formazan [Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 144°, $C_{22}H_{20}O_2N_4$ (372,4), Ber. C 70,95 H 5,41 N 15,05; Gef. C 71,28 H 5,41 N 15,21] mit HNO_3 in Essigester ergab 1,05 g, 90% d. Th., 2-(p-Carbäthoxyphenyl)-3,5-diphenyl-tetrazoliumnitrat als fast farbloses Öl. Auch das mit Bromsuccinimid dargestellte Bromid konnte nicht kristallisiert werden.

2 g dieses Tetrazoliumnitrates ergaben nach 8-stündiger Bestrahlung in wäßriger Lösung 1,65 g, 83% d. Th., Photoprodukt. Kristallisation aus Alkohol/Äther. Schmp. 313—314°.

$C_{22}H_{17}O_5N_5$ (431,4)	Ber.	C 61,25	H 3,97	N 16,28
	Gef.	» 61,44	» 4,11	» 16,78

1 g der Photoverbindung wurden in Methanol mit Raney-Nickel katalytisch hydriert. Es ließen sich 0,5 g des durch Umesterung entstandenen 3-Phenazon-carbonsäure-methylesters in Nadeln aus Alkohol/Wasser vom Schmp. 179° gewinnen.

$C_{14}H_{10}O_2N_2$ (238,2)	Ber.	C 70,58	H 4,23	N 11,76
	Gef.	» 70,47, 70,54	» 4,38, 4,34	» 12,22, 12,25

Nach der Verseifung mit alkohol. KOH (10-proc.) entstand 3-Phenazon-carbonsäure (Schmp. 361°, Mischschmp. 360°).

2,3-(5-Carbäthoxydiphenylen)-5-phenyl-tetrazolium-Radikal

Mit Natriumstannit konnten aus 0,245 g der vorstehend gewonnenen Photoverbindung 0,125 g, 60% d. Th., Radikal vom Schmp. 143—146° dargestellt werden. Die Lösungsfarbe in Benzol war tiefblau.

$C_{22}H_{17}O_2N_4$ (369,4)	Ber.	C 71,53	H 4,64	N 15,17
	Gef.	» 71,82	» 4,92	» 15,02

2,3,5-Tri-(p-methoxyphenyl)-tetrazoliumchlorid. Die Kupplung von 10 g p-Methoxybenzaldehyd-p-methoxyphenylhydrazon (Schmp. 134°) in 80 ccm Pyridin und 120 ccm Alkohol mit aus 5 g Anisidin entstehendem Diazotat ergab 9,5 g N,N',C-Tri-(p-methoxyphenyl)-formazan, das in Nadeln aus Aceton/Methanol mit dem Schmp. 140° kristallisierte.

$C_{22}H_{22}O_3N_4$ (390,4)	Ber. N 14,35	Gef. N 14,36

5 g dieses Formazans wurden in 20 ccm Essigester der Dehydrierung mit Isoamylnitrit/HCl unterworfen. Nach der Kristallisation aus Alkohol/Essigester zeigte das entstandene Tetrazoliumchlorid den Schmp. 168°. Ausbeute 4,5 g, 82% d. Th.

$C_{22}H_{21}O_3N_4Cl$ (424,9)	Ber.	C 62,19	H 4,98	N 13,19
	Gef.	» 62,23	» 5,07	» 13,02

2,3-Di-(p-nitrophenyl)-5-phenyl-tetrazoliumbromid. 12 g Benzaldehyd-p-nitrophenylhydrazon, in Pyridin/Alkohol (1:2) gekuppelt mit dem Diazotierungsprodukt aufs 7 g p-Nitranilin führte zu 13 g aus Aceton kristallisieren dem N,N'-Di-(p-nitrophenyl)-C-phenyl-formazan vom Schmp. 222°.

$C_{19}H_{14}O_4N_6$ (390,4) Ber. N 21,53 Gef. N 21,71

Die Dehydrierung von 1 g Formazan in Essigester mit Bromsuccinimid ergab 1 g, 85% d. Th., des Tetrazoliumsalzes, das nach der Kristallisation aus Alkohol/Essigester bei 195° schmolz.

$C_{19}H_{13}O_4N_6Br$ (469,3) Ber. C 48,63 H 2,79 N 17,91
Gef. » 48,90 » 2,89 » 17,66

2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumjodid-perjodid. Eine wäßrige Lösung von 1 g 2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid (TTC) wurde mit einer 5-proc. Jod-Jodkali-Lösung versetzt. Das sofort ausfallende Jodidperjodid konnte abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert werden. Die Ausbeute betrug 1,4 g, 69% d. Th., Schmp. 137°.

$C_{19}H_{15}N_4J \cdot J_2$ (680,1) Ber. C 33,55 H 2,22 N 8,24
Gef. » 33,60 » 2,20 » 8,51

2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumbromid-perbromid. 1 g TTC wurde in 100 ccm Wasser gelöst und mit überschüssigem Brom versetzt. Das Perbromid fiel zunächst ölig und nach Durchreiben mit Methanol in fester Form an. Nach der Umkristallisation aus Methanol erhielt man 1,4g, 87% d. Th., orangefarbene Nadeln vom Schmp. 134°.

$C_{19}H_{15}N_4Br \cdot Br_2$ (539,1) Ber. C 42,31 H 2,81 N 10,39
Gef. » 42,47 » 2,81 » 10,16

2,3-Diphenylen-5-methyl-tetrazoliumjodid-perjodid. 1,87 g dieses Perjodids konnte in der für TTC angegebenen Weise aus 1 g 2,3-Diphenylen-5-methyl-tetrazoliumnitrat gewonnen werden. Kristallisation aus Alkohol. Ausbeute 90% d. Th. Schmp. 211—213°.

Perbromid. Aus 1 g des entsprechenden Tetrazoliumnitrats wurden 1,5 g, 94% d. Th., erhalten. Kristallisation aus Alkohol. Schmp. 225—227°.

$C_{14}H_{11}N_4Br \cdot Br_2$ (475,0) Ber. C 35,40 H 2,33 N 11,80
Gef. » 35,82 » 2,51 » 11,86

2,3-Diphenyl-5-acetyl-tetrazoliumbromid-perbromid. Die in beschriebener Weise geführte Umsetzung von 1 g 2,3-Diphenyl-5-acetyl-tetrazoliumchlorid[16]) mit Brom ergab 1,4 g, 85% d. Th., Perbromid. Kristallisation aus Methanol. Nadeln vom Schmp. 165°.

$C_{15}H_{13}ON_4Br \cdot Br_2$ (505,0) Ber. C 35,67 H 2,60 N 11,10
Gef. » 36,39 » 2,93 » 11,31

2,3-Diphenyl-5-benzyl-tetrazoliumbromid-perbromid. Die Dehydrierung von 2 g N,N'-diphenyl-C-benzyl-formazan[17]) mit Bromsuccinimid in Essigester erbrachte 2,4 g, 92% d. Th., an Bromid, das in Nadeln vom Schmp. 194—195° aus Alkohol/Essigester kristallisierte.

$C_{20}H_{17}N_4Br \cdot H_2O$ (411,3) Ber. C 58,40 H 4,66 N 13,62
Gef. » 58,60 » 4,95 » 13,85

Aus 1 g erhielt man 1,1 g, 78% d. Th., des Perbromids. Kristallisation aus Äthanol. Schmp. 124°.

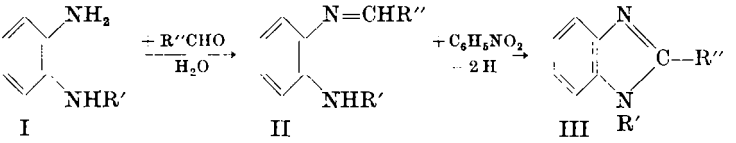
$C_{20}H_{17}N_4Br \cdot Br_2$ (553,1) Ber. C 43,43 H 3,10 N 10,13
Gef. » 43,80 » 3,24 » 10,13

[16]) E. Wedekind, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 2997 (1897).
[17]) T. K. Walker, J. chem. Soc. **123**, 2775 (1923).

Untersuchungen über Benzimidazole

Von *Dietrich Jerchel, Manfred Kracht**)
und *Karl Krucker***)

In einer früheren Mitteilung[1]) haben wir die Synthese von Benzimidazolen aus aromatischen ortho-Diaminen und Aldehyden auf dem Wege über Schiffsche Basen und deren Dehydrierung durch kurzes Erhitzen in siedendem Nitrobenzol beschrieben (I—III). Einige dieser in 2-Stellung substituierten Verbindungen erwiesen sich als hochwirksame Wachstumshemmstoffe gegenüber patho-



I II III

genen Hautpilzen[1, 2, 3]). Um die Verallgemeinerungsfähigkeit des Nitrobenzolverfahrens zu prüfen, wurden von uns noch weitere Benzimidazole mit heterocyclischen Substituenten sowie einige heterocyclische Verbindungen, deren Bildung analog derjenigen der Benzimidazole verläuft, in die Untersuchung einbezogen. In Tab. 1 sind diese Verbindungen aufgeführt.

Tab. 1. Synthesen nach dem Nitrobenzolverfahren

Substanz	Schmp.	Ausbeute in %
2-(α-Thienyl)-benzimidazol	284	95
2-(α-Thienyl)-5,6-dichlorbenzimidazol	252	92
2-(β-Pyridyl)-benzimidazol	243[4])	39
2-(γ-Pyridyl)-benzimidazol	217—218	45
2,4,5-Triphenyl-imidazol	275[5])	20
8-Phenyl-theophyllin	—[6])	63
8-Phenyl-xanthin	—	30
Dibenzimidazyl	320[7])	52

*) Diss., Mainz 1953.

**) Aus der Dipl.-Arbeit, Mainz 1953.

[1]) D. Jerchel, H. Fischer, M. Kracht, Liebigs Ann. Chem. **575**, 162 (1952).

[2]) D. Jerchel, H. Becker, K. Schmeiser, Z. Naturforsch. **8b**, 294 (1953).

[3]) J. Kimmig, H. Rieth, Z. Arzneimittelforsch. **3**, 267 (1953).

[4]) B. A. Porai-Koshits, O. F. Ginzburg, L. S. Efros, J. Gen. Chem. (U. S. S. R.) **17**, 1768 (1947), zit. nach C. A. **42**, 5903f (1948), Schmp. 246—247°.

[5]) B. Radziszewski, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 71 (1877), **15**, 1493 (1882), Schmp. 275°.

[6]) W. Traube, H. Nithack, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 233 (1906).

[7]) H. Hübner, Liebigs Ann. Chem. **209**, 370 (1881).

Es ist aus dieser Zusammenstellung ersichtlich, daß nicht nur in der Reihe der Benzimidazole das Dehydrierungsverfahren mit Nitrobenzol angewandt werden kann, sondern daß mit diesem Mittel auch einfache Imidazolringe geschlossen werden können. Auch in der Reihe der in 8-Stellung substituierten Purine wurden Synthesen durchgeführt.

Bei der Verwendung von siedendem Nitrobenzol als Dehydrierungsmittel fielen häufig die Reaktionsprodukte besonders beim Einsatz von empfindlichen Aldehyden in sehr unreinem Zustand und damit in nicht voll befriedigenden Ausbeuten an. Wir suchten daher schonendere Dehydrierungsbedingungen und fanden sie in einem katalytischen Verfahren. Aromatisches Diamin und Aldehyd oder auch dessen Bisulfitverbindung konnten in siedendem Benzol nach Zugabe von feinverteiltem Palladium (Pd auf Kieselgel) durch Luftsauerstoff der Ringschlußreaktion zugeführt werden. Hierbei fielen die Reaktionsprodukte in durchweg höheren Ausbeuten und gegenüber allen bisher von uns geübten Verfahren überlegener Reinheit an. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse, welche mit diesem Verfahren erhalten wurden. Auch für die Darstellung eines Purinderivates ließ es sich anwenden.

Tab. 2. Synthesen nach der katalytischen Dehydrierungsmethode

Substanz	Schmp.°C	Ausbeute%
2-Phenyl-benzimidazol	291	95
2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol	294	84
2-Phenyl-5,6-dichlorbenzimidazol	218	74
2-(α-Furyl)-benzimidazol	287	94
2-(α-Thienyl)-benzimidazol	284	91
2-(α-Thienyl)-5,6-dichlorbenzimidazol	252	93
2-(α-Pyridyl)-benzimidazol	220—221	83
2-(β-Pyridyl)-benzimidazol	245	67
2-(γ-Pyridyl)-benzimidazol	217—218	64
2-(α-Chinolyl)-benzimidazol	220—221	50
8-Phenyl-theophyllin	—	95

Erhitzte man z. B. die Schiffsche Base aus p-Chlorbenzaldehyd mit o-Phenylendiamin während 10 Stunden am Rückfluß in über Natrium getrocknetem Äther, so wurde das p-Chlorphenyl-benzimidazol in 5-proc. Ausbeute erhalten. Wurde gleichzeitig durch die siedende Lösung Luft geleitet, so erhöhte sich diese Ausbeute auf 48%. Nach 24 Stunden langem Kochen unter Luftdurchleiten konnten 70% erreicht werden. Kam Alkohol zur Anwendung, so hatte sich unter Luftdurchleiten zu 25% Benzimidazol gebildet. In Anwesenheit der Bisulfitverbindung des Chlorbenzaldehyd entstanden unter den letztgewählten Bedingungen nur 4% an Chlorphenylbenzimidazol. Bei 24 Stunden dauerndem Kochen der Schiffschen Base im Luftstrom in Benzol, Toluol oder Xylol fand garkeine Dehydrierung statt. Diese Wirkung scheint bei der Reaktion in Äther auf sich bildendes Peroxyd, bei derjenigen in Alkohol auf intermediär entstehenden Acetaldehyd zurückzuführen zu

sein. Benzol und die geprüften Homologen beteiligen sich nicht an der Reaktion. Erst wenn das Luftdurchleiten in Anwesenheit von Sauerstoff übertragenden Katalysatoren vorgenommen wurde, entstand das Benzimidazol in guter Ausbeute. Wir arbeiteten vornehmlich in Benzol und setzten Palladium auf Kieselgel (10-proc.) hinzu. Nach 3 Stunden dauerndem Erhitzen im Luftstrom war die Reaktion beendet. Raney-Kupfer, Kupferoxyd und Chromoxyd waren als Katalysatoren weniger gut zu gebrauchen; Nickelkatalysatoren zeigten keine Wirkung. Man kann an Stelle von Benzol auch Äthanol anwenden, jedoch waren bei dessen Verwendung die Ausbeuten etwas kleiner und die anfallenden Rohprodukte von geringerer Reinheit.

Wir beschäftigten uns weiter mit der Darstellung von in 1-Stellung substituierten Benzimidazolen. Einmal kann man den in dieser Stellung gewünschten Substituenten vor der Ringschlußreaktion einführen (s. R′ in Formel I), eine Möglichkeit, die bereits früher[8]) erörtert wurde. Dann ist es möglich, die Substitution des Iminowasserstoffs nach dem Ringschluß durchzuführen. Arbeitet man mit in 2-Stellung unsubstituiertem Benzimidazol, so führt die Reaktion mit Äthylenoxyd[9]) in Anwesenheit von wenig Wasser zum 1-Oxyäthyl-benzimidazol, wie wir uns überzeugen konnten, in einer Ausbeute von 25% bei 98°, in einer solchen von 75% bei Zimmertemperatur. Auch durch Reaktion mit Äthylenchlorhydrin war das 1-oxyäthylierte Benzimidazol zu erhalten. Wir übertrugen diese Bedingungen auf 2-Phenyl- und 2-Chlorphenyl-benzimidazol, mußten jedoch dabei feststellen, daß eine Umsetzung weder in Anwesenheit von Wasser oder Alkohol noch in der Kälte oder bei höherer Temperatur eintrat.

Als präparativ gangbar für die Darstellung der N-substituierten Benzimidazole erwies sich der Weg über die Silbersalze. Von E. Bamberger und J. Lorenzen[10]) wurde er für 1-Alkyl-benzimidazol schon erwähnt, aber nur als orientierender Versuch ohne Ausbeuteangabe beschrieben. Die Silbersalze der 2-substituierten Benzimidazole sind leicht zugängliche Verbindungen mit relativ guter Beständigkeit gegenüber Wärme und Licht. Chlorverbindungen wie Chloressigester oder Äthylen-chlorhydrin reagierten mit den Silbersalzen nur in schlechten Ausbeuten. Auch bei Anwendung von Bromessigsäure waren die Ergebnisse noch unbefriedigend, dagegen setzte sich Bromessigester in brauchbarer Ausbeute um. So entstand z. B. aus dem Silbersalz von 2-Phenylbenzimidazol der 2-Phenylbenzimidazol-1-essigsäureäthylester in einer Ausbeute von 35%. Auf diesem Wege konnten die in Tab. 3 und 4 verzeichneten Essigester dargestellt werden.

---

[8]) Z. B. Darst. v. 1,2-Diphenyl-benzimidazol[1]) S. 167, nach der Nitrobenzolmethode.

[9]) J. Meisenheimer, B. Wieger, J. prakt. Chem. (2) **102**, 45 (1931).

[10]) Liebigs Ann. Chem. **273**, 269 (1893).

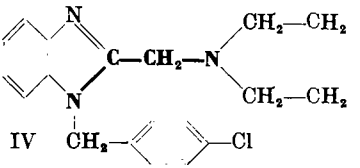
Aus Tab. 3 ergibt sich die Darstellung des 1-Pyrrolidyläthyl-2-chlorphenyl-benzimidazols (V). Ausgehend vom 2-Chlorphenyl-benzimidazol (s. Tab. 2) wurde über dessen Ag-Salz der 1-Essig-

Tab. 3

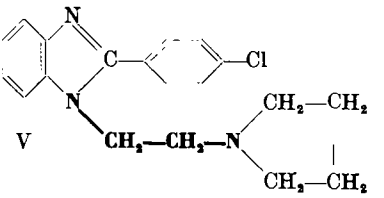
Substanz	Schmp.	Ausbeute %, bez. auf die vorrang. Stufe
2-(p-Chlorphenyl)-1-essigsäure-äthylester	158	46
1-(β-Oxyäthyl-)2-(p-chlorphenyl)-benzimidazol	170	96 ($LiAlH_4$) 61 (Na i. Amyl-alkohol)
1-(β-Chloräthyl)-2-(p-chlorphenyl)-benzimidazol	ölig	—
1-(β-Pyrrolidyläthyl)-2-(p-chlorphenyl)-benzimidazol	84	48

säureäthylester erhalten, dieser durch $LiAlH_4$ oder Natrium in Amylalkohol zum Alkohol reduziert, die OH-Gruppe durch Chlor ersetzt und der Umsetzung mit Pyrrolidin unterworfen.

J. Kimmig[3]) berichtete von der hervorragenden Antihistaminwirkung des 1-(p-Chlorbenzyl)-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazols (IV)[1]). Wir haben 1-Pyrrolidyläthyl-2-(p)-chlorphenyl-benzimidazol (V) synthetisiert, eine Verbindung, bei der man das allgemeine



IV



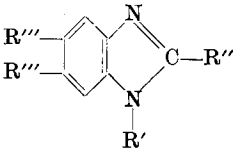
V

Aufbauprinzip der Antihistaminica erkennt, die aber im Spasmolyseversuch am Meerschweinchendarm 40- bis 50-mal schwächer wirksam als Antistin war und auch im Histamin-Asthmaversuch nach Kallós-Pagel (0,6-proc. Histaminlösung, Dosis 20 mg/kg) am Meerschweinchen keine Schutzwirkung zeigte[11]).

[11]) Die pharmakologischen Versuche verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Dr. Wick, Ingelheim a. Rh.

Einige weitere auf dem Weg über die Silbersalze dargestellten 1-Essigsäure-ester wurden zur Darstellung von Hydraziden verwendet. Tab. 4 zeigt eine Zusammenstellung dieser im Hinblick auf Wachstumsbeeinflussung von Tuberkelbakterien dargestellten und geprüften Verbindungen. Es ist ersichtlich, daß sowohl das 2-Benzyl- als auch das 2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol-1-essigsäurehydrazid am besten wirksam sind.

Tab. 4. Benzimidazol-1-essigsäurehydrazide und ihre tuberkulostatische Wirksamkeit



Teststamm: Stamm Greifswald humanus. Beobachtungszeit: 6 Wochen.
Kein Wachstum: —; volles Wachstum: ++

R′	R″	R‴	Schmp. d. Äthyl-esters	Schmp.	Wachstumstest
$-CH_2-CONH-NH_2$	C_6H_5	H	110—111	203—204	1:10000 ++
$-CH_2-CONH-N=CH-C_6H_4(p)OCH_3$	C_6H_5	H		260—261	1:10000 — 1:20000 ++
$-CH_2-CONH-NH_2$	$CH_2C_6H_5$	H	115—116	187—188	1:50000 — 1:100000 ++
$-CH_2-CONH-NH_2$	C_6H_5	Cl	151	260—270	1:10000 — 1:20000 ++
$-CH_2-CONH-NH_2$	$C_6H_4Cl(p)$	H	158	325 (Zers.)	1:10000 — 1:50000 (—) 1:100000 ++
$-CH_2-CONH-NH_2$	$C_4H_3O(\alpha)$	H	100	227—229	1:10000 —

Tab. 5. Wachstumsbeeinflussung von *Trichophyton granulosum* (a) und *Mikrosporon gypseum* (b) durch Pyridyl-benzimidazole. Methode der Wachstumsversuche s. D. Jerchel u. J. Kimmig[12]). Totale Hemmung: —, normales Wachstum: ++++

Substanz		Wachstumsgrenze	
2-(α-Pyridyl)-benzimidazol	a	1:200000 —	1:500000 ++
	b	1:200000 —	1:500000 ++
2-(β-Pyridyl)-benzimidazol	a	1: 1000 —	1: 10000 +++
	b	1: 1000 —	1: 10000 ++
2-(γ-Pyridyl)-benzimidazol	a	1: 10000 +	1: 20000 ++
	b	1: 10000 ++	1: 20000 +++
2-(α-Chinolyl)-benzimidazol	a	1: 1000 —	1: 5000 +++
	b	1: 1000 —	1: 5000 +++

[12]) Ber. dtsch. chem. Ges. **83**, 277 (1950).

Die in dieser Arbeit beschriebenen Pyridyl-benzimidazole sowie das α-Chinolyl-benzimidazol wurden an pathogenen Hautpilzen auf ihre wachstumshemmende Wirkung geprüft (Tab. 5). Die Hemmwirkung ist abhängig davon, in welcher Stellung der Pyridinkern mit dem Benzimidazolring verknüpft ist. Das 2-(α-Pyridyl)-benzimidazol zeigte eine mit Abstand bessere Wirksamkeit als die entsprechenden β- und γ-Verbindungen. Beim Übergang von der α-Pyridylverbindung zur α-Chinolylverbindung sinkt die Wirksamkeit in gleichem Maße ab.

Für die Durchführung der Teste an Mikroorganismen sind wir Herrn Prof. Dr. Dr. J. Kimmig, Hamburg, zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

I. Darstellungen mit Hilfe des Nitrobenzolverfahrens (s. Tab. 1)

2-(α-Thienyl)-benzimidazol. 2,25 g α-Thiophenaldehyd und 2,2 g o-Phenylendiamin wurden durch Erhitzen und 5 Minuten dauerndes Sieden in 3 ccm Nitrobenzol zur Reaktion gebracht. Nach mehrstündigem Stehen des erkalteten Ansatzes ließ sich das Reaktionsprodukt als graues Kristallpulver absaugen. Waschen mit Benzol und Umkristallisation aus 60-proc. Alkohol.

2-(α-Thienyl)-5,6-dichlorbenzimidazol. 3,6 g 4,5-Dichlor-o-phenylendiamin reagierten mit 2,25 g α-Thiophenaldehyd nach dem Versetzen mit 4 ccm Nitrobenzol und langsamem Erhitzen auf 170°. Nach 5 Min. langem Halten der Endtemperatur wurde der Reaktionsansatz über Nacht im Kühlraum aufbewahrt und am nächsten Tag wurden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Umkristallisation aus Alkohol/Wasser. Schmp. des Chlorhydrates 278°.

$C_{11}H_6N_2Cl_2S$ (269,1)	Ber.	N 10,40	S 11,90
	Gef.	» 10,00	» 11,82

2-(β-Pyridyl)-benzimidazol. 1 g o-Phenylendiamin und 1 g β-Pyridinaldehyd wurden in 20 ccm Nitrobenzol in einem Ölbad langsam zum Sieden erhitzt und 5 Min. bei dieser Temperatur belassen. Nach 18-stündigem Stehen bei 0° kristallisierte das Reaktionsprodukt. Weitere Mengen konnten nach Verdünnen mit 5 ccm Essigester nach Zusatz von 10 ccm ges. ätherischer Salzsäure als Chlorhydrat erhalten werden. Nach Kristallisation aus Alkohol/Äther zeigte es einen Schmp. von 247°. Durch Lösen in Wasser und Neutralisation mit Ammoniak wurde daraus die freie Base erhalten. Kristallisation nach Waschen mit Benzol aus Alkohol/Wasser.

$C_{12}H_9N_3HCl$ (231,6)	Ber.	C 62,18	H 4,35	N 18,15
	Gef.	» 62,29	» 4,23	» 17,89

2-(γ-Pyridyl)-benzimidazol. In der für das β-Pyridyl-benzimidazol beschriebenen Weise ließen sich aus 1 g γ-Pyridinaldehyd und 1 g o-Phenylendiamin in 1,5 ccm Nitrobenzol 0,8 g reines aus Alkohol/Wasser kristallisiertes γ-Pyridyl-benzimidazol erhalten.

$C_{12}H_9N_3$ (191,1)	Ber.	C 75,35	H 4,74	N 21,00
	Gef.	» 75,05	» 4,63	» 21,12

2,4,5-Triphenyl-imidazol (Lophin). 4 g Stilben-diamin[13]) und 2,2 g Benzaldehyd wurden im Ölbad in Nitrobenzol 40 Min. lang zum Sieden erhitzt. I. V. bis zur Trockne eingedampft, ergab der Reaktionsansatz nach mehrfacher Kristallisation aus Alkohol/Wasser unter Zusatz von Tierkohle 1,12 g Lophin. Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat[5]) ohne Depression.

8-Phenyl-theophyllin. Die Mischung von 3,4 g 1,3-Dimethyl-4,5-diaminouracil und 2,1 g Benzaldehyd wurde 30 Min. lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 4,5 g der entstandenen Schiffschen Base in Form roter Kristalle vom Schmp. 273° ab. Nun wurde diese Verbindung langsam in 18 ccm Nitrobenzol auf 200° erwärmt. Bei 100° entstand eine klare rote Lösung, bei 200° bemerkten wir Wasserabspaltung. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, mit Benzol und Alkohol gewaschen und aus Eisessig kristallisiert. Es entstanden 3,2 g, (63% d. Th.) des in Form weißer Blättchen anfallenden Reaktionsproduktes, das bei 225° sublimierte und sich als identisch mit dem von W. Traube und H. Nithack[8]) beschriebenen 8-Phenyltheophyllin erwies.

8-Phenyl-xanthin. Nach 30 Min. langem Sieden von 9,6 g 5,6-Diaminouracil · $2H_2SO_4$ und 4,25 g Benzaldehyd in 48 ccm Nitrobenzol unter Zusatz von 8 g Bariumacetat unter mechanischer Rührung entstand das gewünschte Produkt. Nach dem Abdampfen des Nitrobenzols auf 25 ccm ließ es sich isolieren, mit Benzol waschen und aus siedendem Eisessig kristallisieren.

$C_{11}H_8O_2N_4$ (228,1)	Ber.	C 57,84	H 3,54	N 24,57
	Gef.	» 57,87	» 3,31	» 24,77

Dibenzimidazyl. 1,5 g wasserfreies Chloral reagierten mit 1,1 g o-Phenylendiamin, wenn man sie in siedendem Nitrobenzol 10 Min. aufeinander einwirken ließ. Es entstand ein dunkler Kristallbrei, der sich durch Kristallisation aus Alkohol/Wasser (1:3) reinigen ließ und aus dem sich in Essigester/Äther mit HCl-Gas das Chlorhydrat des Dibenzimidazols, in seinen Eigenschaften mit dem von H. Hübner[7]) beschriebenen und von uns aus Trichloressigsäure und o-Phenylendiamin erhaltenen, identisch erwies.

II. Darstellungen unter Verwendung von Luftsauerstoff und Palladiumkatalysator (s. Tab. 2)

2-Phenyl-benzimidazol. In einem Rundkolben, der mit einem kräftig wirkenden Kühler und einem bis zum Boden reichenden kapillaren Lufteinleitungsrohr versehen war, wurden 3 g o-Phenylendiamin und 3 g Benzaldehyd in 250 ccm Benzol unter Zusatz von 0,5 g Palladium auf Kieselgel (10-proc.) zum Sieden erhitzt. Mit einer Pumpe am Kühler wurde nun ein Luftstrom hindurchgesaugt, der den Katalysator gut durcheinanderwirbelt. Die benzolische, anfangs gelbrote Lösung war nach 3 Stunden farblos. Nach einer weiteren Stunde Kochen unter verstärktem Luftstrom wurde i. V. auf 100 ccm eingeengt und heiß filtriert. Nach weiterem Einengen entstand das Reaktionsprodukt in Form weißer Kristalle. Mischschmp. mit 2-Phenylbenzimidazol ohne Depression.

Auch aus der Bisulfitverbindung des Benzaldehyds konnte Phenylbenzimidazol erhalten werden.

2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol. In der für das 2-Phenyl-benzimidazol beschriebenen Weise wurden aus 3 g p-Chlorbenzyliden-o-phenylenamin 2,5 g obiger Verbindung gewonnen.

2-Phenyl-5,6-dichlor-benzimidazol. Aus 3,39 g 4,5-Dichlor-o-phenylendiamin, gelöst in 400 ccm trockenem Benzol, und 2 g Benzaldehyd entstanden nach dem katalytischen Verfahren nach $7^1/_2$ Stunden Reaktionszeit zunächst hellgelbe, nach

[13]) F. Feist, H. Arnstein, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 3167 (1895).

Kristallisation aus Methanol (Kohlezusatz) jedoch fast farblose Kristallnadeln. 1. Ansatz 3,7 g, (74% d. Th.); 2. Ansatz 93% d. Th.

2-(α-Furyl)-benzimidazol. Aus 1,7 g Furfurol und 2 g o-Phenylendiamin entstanden 3 g Furylbenzimidazol.

2-(α-Thienyl)-benzimidazol. 2 g α-Thiophenaldehyd zusammen mit 2 g o-Phenylendiamin ergaben nach katalytischer Luftdehydrierung in Benzol 3,3 g des Benzimidazols.

2-(α-Thienyl)-5,6-dichlor-benzimidazol. Aus 1,8 g 4,5-Dichlor-o-phenylendiamin mit 1,1 g α-Thiophenaldehyd mit der katalytischen Methode.

2-(α-Pyridyl)-benzimidazol. Nach 10stündiger Luftdehydrierung wurden aus 3 g α-Pyridinaldehyd und 3 g o-Phenylendiamin in Anwesenheit von 1 g Pd auf Kieselgel 4,5 g des gewünschten Benzimidazols erhalten.

2-(β-Pyridyl)-benzimidazol. Aus 3,6 g β-Pyridyl-benzimidazol nach der Reinigung über Chlorhydrat.

2-(γ-Pyridyl)-benzimidazol. In entsprechender Weise ohne Reinigung über das Chlorhydrat dargestellt.

2-(α-Chinolyl)-benzimidazol. 2,5 g α-Chinolinaldehyd und 1,75 g o-Phenylendiamin; 5 Stunden dauernde katalytische Luftdehydrierung. Kristallisation aus Methanol. Reinigung zur Analyse mußte über eine Vakuumsublimation geführt werden, der sich eine nochmalige Kristallisation aus Methanol anschloß.

$C_{16}H_{11}N_3$ (245,3)	Ber.	C 78,35	H 4,49	N 17,13
	Gef.	» 78,31	» 4,47	» 17,21

8-Phenyl-theophyllin. 1 g Benzaldehyd und 1,7 g 2,3-Dimethyl-4,5-diaminouracil wurden in 200 ccm Benzol nach Zugabe von 1 g Pd auf Kieselgel 3 Stunden unter Luftdurchleiten am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und der Kristallisation aus Eisessig identisch dem nach der Nitrobenzolmethode gewonnenen Präparat.

III. In 1-Stellung substituierte Benzimidazole (s. Tab. 3 und 4)

2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol-1-essigsäureäthylester. 115 g p-Chlorphenylbenzimidazol, gelöst in 1200 ccm siedendem Methanol, wurden in der Hitze langsam mit einer Lösung von 9 g Silbernitrat in 20 ccm konz. Ammoniak versetzt. Während der in 5 Min. verlaufenden Reaktion erfolgte kräftiges Rühren. Das entstandene Silbersalz wurde abzentrifugiert, zuerst über P_2O_5, weiter i. V. bei 100° getrocknet. Ausbeute 18,6 g.

10 g des Silbersalzes wurden in 100 ccm Xylol suspendiert, davon etwa 75 ccm zur vollständigen Entfernung noch anwesenden Wassers abdestilliert und mit 6 ccm Bromessigester während 3 Stunden am Rückfluß gehalten. Nach weiterem Einengen i. V. kristallisierte der Ester nach einigen Tagen in rosettenförmigen Aggregaten. Durch Auskochen mit Petroläther und Kristallisation konnten so 4,4 g an Ester erhalten werden.

$C_{17}H_{15}N_2O_2Cl$ (314,6)	Ber.	C 64,85	H 4,80	N 8,91
	Gef.	» 64,78	» 4,57	» 9,04

1-Oxyäthyl-2-(p-chlorphenyl)-benzimidazol

a) Durch Reduktion mit $LiAlH_4$. Aus 1 g 2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol-1-essigsäureester mit 0,3 g $LiAlH_4$ in 350 ccm Äther entstanden nach 20-stündigem Sieden, Zersetzung mit Wasser, Abdampfen des Lösungsmittels und Kristallisation aus Methanol 0,83 g der 1-Oxyäthyl-Verbindung in Form weißer Kristalle.

b) Löste man 1 g 2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol-1-essigsäureester in 8 ccm Amylalkohol und fügte in kleinen Portionen unter Erwärmung auf dem Dampfbad 2,5 g Natrium hinzu, so konnte nach Zersetzung des Na-Überschusses mit Methanol und Neutralisation mit Äther/HCl 0,52 g aus Benzol kristallisierter Oxyäthyl-Verbindung erhalten werden.

$C_{15}H_{13}ON_2Cl$ (272,6)	Ber.	C 66,03	H 4,80	N 10,28
	Gef.	» 65,88	» 4,72	» 10,29

1-(β-Pyrrolidinoäthyl)-2-(p-chlorphenyl)-benzimidazol. 0,8 g 1-Oxyäthyl-Verbindung wurden in 20 ccm trockenem Chloroform gelöst und im Verlauf von 2 Stunden zu 1,5 g PCl_5 in 50 ccm Chloroform unter guter Eiskühlung und Rühren getropft. Die Aufarbeitung erfolgte nach 2 Tagen. Wir trennten die Chloroformschicht ab, wuschen mit wäßriger verd. Natriumacetatlösung neutral und trockneten mit Natriumsulfat. Das erhaltene 1-(β-Chloräthyl)-2-(p-chlorphenyl)-benzimidazol lag in öliger Form vor.

Die Chloräthylverbindung reagierte mit überschüssigem Pyrrolidin (3 ccm) unter schwacher Selbsterwärmung. Nach 5-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde gekühlt und mit 100 ccm kaltem Wasser versetzt. Die Pyrrolidinoäthylverbindung fiel zunächst amorph nach dem Umlösen aus Alkohol/Wasser (5:2) in farblosen Kristallen an.

$C_{19}H_{20}N_3Cl$ (325,6)	Ber.	C 70,03	H 6,19	N 12,91
	Gef.	» 70,24	» 5,9	» 12,81

2-Phenyl-benzimidazol-1-essigsäurehydrazid. 10 g 2-Phenylbenzimidazol, gelöst in 250 ccm Methanol, ergaben nach Zugabe von 9 g $AgNO_3$ in 15 ccm Wasser und 20 ccm konz. Ammoniak 15 g Silbersalz.

10 g des scharfgetrockneten Silbersalzes wurden in 100 ccm Xylol (über Natrium getrocknet) suspendiert und nach dem Abdampfen von 70 ccm dieses Lösungsmittels mit 6 g Bromessigsäureäthylester 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Noch heiß konnte nichtgelöstes Silbersalz und Silberbromid durch Filtrieren abgetrennt werden. Nach dem Einengen schieden sich 5,2 g (55% d. Th.) von 2-Phenyl-benzimidazol-1-essigsäureäthylester in Kristalldrusen ab und konnten aus Petroläther umkristallisiert werden. Schmp. 110—112°.

$C_{17}H_{16}O_2N_2$ (280,1)	Ber.	C 72,65	H 5,45	N 10,00
	Gef.	» 72,48	» 5,65	» 10,00

1,5 g des Esters konnten nach einigem Vermischen mit überschüssigem Hydrazinhydrat und 6 Stunden langem Erhitzen auf dem Dampfbad in das Hydrazid umgewandelt werden. Nach mehrfachem Waschen mit Wasser und 45° warmem Alkohol und Kristallisation aus Methanol wurden 1,3 g erhalten.

$C_{15}H_{14}N_4O$ (266,1)	Ber.	C 67,63	H 5,30	N 21,05
	Gef.	» 67,54	» 5,39	» 21,05

Durch Umsetzung von 0,75 g des Hydrazids mit 3 g frisch dest. Anisaldehyd in 20 ccm i-Propanol bei Siedepunkt dieses Lösungsmittels während 4 Stunden hatte sich 2-Phenyl-benzimidazol-1-essigsäure-(p-methoxybenzyliden-hydrazid) in Form gelblicher aus Methanol kristallisierbarer Substanz gebildet. Ausbeute 0,59 g (= 54% d. Th., bezogen auf eingesetztes Hydrazid). Schmp. 260—261°.

$C_{23}H_{20}O_2N_4$ (384,3)	Ber.	C 71,88	H 5,21	N 14,58
	Gef.	» 71,45	» 5,26	» 14,37

2-Benzyl-benzimidazol-1-essigsäurehydrazid. Aus 4,39 g 2-Benzyl-benzimidazol konnten mit Hilfe von 3,58 g $AgNO_3$ 6,2 g (= 93% d. Th.) Silbersalz gewonnen werden.

6,3 g dieses Silbersalzes, umgesetzt mit Bromessigester führten zu 1,2 g (20,7% d. Th.) 2-Benzyl-benzimidazol-1-essigsäureäthylester, der, kristallisiert aus Petroläther, den Schmp. 115—116° zeigte.

$C_{18}H_{18}O_2N_2$ (294,3)	Ber.	C 73,45	H 6,16	N 9,51
	Gef.	» 73,43	» 6,67	» 9,23

0,93 g des Esters führten nach Reaktion mit überschüssigem 24-proc. Hydrazinhydrat (6 Stunden 100°) zum gewünschten Hydrazid, das aus Methanol umkristallisierbar war. 0,65 g (= 73% d. Th.). Nadeln vom Schmp. 187—188°.

$C_{16}H_{16}ON_4$ (280,32)	Ber.	C 68,55	H 5,75	N 19,99
	Gef.	» 68,85	» 6,22	N 19,22

2-Phenyl-5,6-dichlorbenzimidazol-1-essigsäurehydrazid. Die Umwandlung von 3,67 g 2-Phenyl-5,6-dichlorbenzimidazol in sein Silbersalz ergab 4,8 g (= 93% d. Th.).

Wie beschrieben, wurden 3,1 g davon mit Bromessigester in Xylol umgesetzt. Ausbeute 1,7 g (= 57% d. Th.) an 2-Phenyl-5,6-dichlorbenzimidazol-1-essigsäureäthylester mit dem Schmp. 151°. Umkristallisation aus Petroläther (90—100°).

$C_{17}H_{14}O_2N_2Cl_2$ (349,2)	Ber.	C 58,47	H 4,04	N 8,02	Cl 20,37
	Gef.	» 58,90	» 4,22	» 7,79	» 20,17

1,4 g Ester ließen sich in Alkohol mit 5 ccm 24-proc. Hydrazinhydrat nach 6 Stunden langem Kochen in 0,78 g (58% d. Th.) in das aus Methanol kristallisierbare Hydrazid umwandeln. Sublimation bei 240°. Schmp. 260—270°.

$C_{15}H_{12}ON_4Cl_2$ (335,2)	Ber.	C 53,75	H 3,61	N 16,71	Cl 21,16
	Gef.	» 54,64	» 4,10	» 16,41	» 20,90

2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol-1-essigsäurehydrazid. 1 g des oben beschriebenen 2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol-1-essigsäureäthylesters wurden mit 4 ccm 24-proc. Hydrazinhydrat 6 Stunden auf 100° erwärmt. So erhielten wir 0,8 g (= 89% d. Th.), das nach Waschen mit heißem Methanol aus Dimethylformamid/Wasser (3:1) umkristallisiert. Zersetzung oberhalb 325°.

$C_{15}H_{13}ON_4Cl$ (300,6)	Ber.	C 59,88	H 4,35	N 18,64
	Gef.	» 59,59	» 4,76	» 18,63

2-(α-Furyl)-benzimidazol-1-essigsäurehydrazid. Aus 2,16 g 2-(α-Furyl)-benzimidazol waren nach der Reaktion mit 1,99 g $AgNO_3$ 3,23 g (84,5% d. Th.) an Silberverbindung zu erhalten.

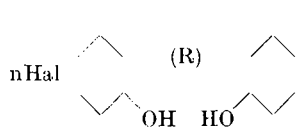
3,2 g wurden der Umsetzung mit Bromessigester unter den beschriebenen Bedingungen unterworfen. Kristallisation aus Petroläther (90—100°), Ausbeute 0,5 g (17% d. Th.) an reinweißen Nadeln vom Schmp. 100° des 2-(α-Furyl)-benzimidazol-1-essigsäureäthylesters. 0,5 g Ester ergaben mit der 3fachen Menge an Hydrazinhydrat (24-proc.) nach 6 Stunden langem Erhitzen auf 120° 61 mg (13% d. Th.) in weißen Nadeln kristallisierendes Hydrazid vom Schmp. 227—229°.

$C_{13}H_{12}O_2N_4 \cdot {}^1/_2\,H_2O$ (265,3)	Ber.	C 58,65	H 4,94	N 21,12
	Gef.	» 58,70	» 5,10	N 20,95

Halogenierte Bis-salicylsäureamide und -salicylidenverbindungen

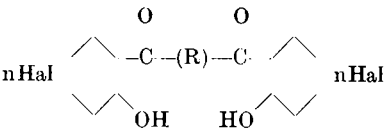
Von *Dietrich Jerchel* und *Helmut Oberheiden**)

Seit langem sind Verbindungen mit zwei halogenierten Benzolkernen als wirksame Desinfektionsmittel bekannt [1, 2, 3, 4]) (I). Es erschien uns im Hinblick auf die Abhängigkeit von Konstitution und Wirkung interessant, eine Reihe von Substanzen darzustellen



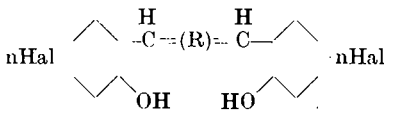
(R) = $-CH_2-$; -CO-CO-; -C-CH=CH-; -S-

n = 1—3 I O



(R) = –NH–NH–; –NH–$(CH_2)_{2,5,6,8}$–NH–; –NH–$NH-C_6H_4-NH$–; –NH–C_6H_{10}–NH–

n = 1—3 II



(R) = =N—N=; –N—$(CH_2)_{2,5,6}$—N–; =N–C_6H_4—N=

n = 1—2 III

und in ihrer Wirkung gegenüber Bakterien vergleichend zu prüfen, die der allgemeinen Formulierung I entsprechen, sich jedoch von der Salicylsäure (II) und vom Salicylaldehyd (III) ableiten.

Zur Darstellung der halogenierten Bis-salicylsäureamide wurden die zur Umsetzung vorgesehenen Diamine in Äther gelöst und mit den Säurechloriden der halogenierten Salicylsäure bei Zimmertemperatur zur Umsetzung gebracht. Die entstandenen Amide konnten aus Eisessig kristallisiert werden. Das Anfangsglied

---

*) Aus der Dissertation H. Oberheiden, Mainz 1954.

[1]) I. G. Farbenindustrie, DRP 503256, Frdl. **17**, 2103 (1932), W. S. Gump, USP 2250480 (zit. nach C. A. **35**, 7120[2] (1941), s. auch H. Bechhold u. P. Ehrlich, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **47**, 173 (1906).

[2]) R. Kuhn, L. Birkofer u. E. F. Möller, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 900 (1943); R. Kuhn und H. R. Hensel, Chem. Ber. **85**, 72 (1952).

[3]) E. Schraufstätter u. S. Deutsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **81**, 489 (1948); Z. Naturforsch. **3b**, 163 (1948).

[4]) R. Pflegor, E. Schraufstätter, F. Gehringer u. J. Sciuk, Z. Naturforsch. **4b**, 344 (1949).

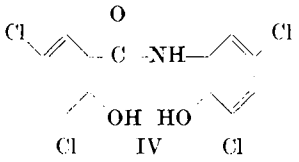
unserer Reihe, Tetrachlor-disalicylamid, war durch Reaktion von Dichlorsalicylsäurehydrazid mit Dichlorsalicylsäurechlorid zu erhalten. Alle von uns untersuchten Salicylsäureamide zeigen in gelöstem Zustand im Licht einer Quarzlampe intensiv blaue Fluoreszenz, die durch Alkali noch verstärkt wird. In der Tab. 1 sind die dargestellten halogenierten Bis-amide aufgeführt. Aus dieser Zusammenstellung ist auch die Wirkung gegenüber Staphylokokken und Colibakterien ersichtlich.

Tab. 1. Halogenierte Bis-salicylsäureamide (II) und ihre Wirkung gegen Bakterien

Nr.	Substanz	Wachstumshemmung von a) Staph. aureus 511 b) Bact. coli Ze 50/H	
		Gerade vollst. Hemmung	Noch Wachstum
1	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicylamid	a) 1:17000 b) —	1:51000 1:1700
2	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicoyläthylen-diamin	a) 1:51000 b) 1:1100	1:110000 1:1700
3	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicoyl-penta-methylendiamin	a) 1:110000 b) —	1:210000 1:1100
4	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicoyl-hexa-methylendiamin	a) 1:510000 b) —	1:1100000 1:1100
5	3,3′,5,5′-Tetrabrom-disalicoyl-hexa-methylendiamin	a) 1:510000 b) 1:1100	1:1100000 1:1700
6	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicoyl-okta-methylendiamin	a) 1:1100000 b) 1:1100	1:2100000 1:2100
7	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicoyl-phenylen-diamin (1,4)	a) 1:110000 b) —	1:170000 1:1100
8	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicoyl-1,4-diamino-cyclohexan	a) 1:5100 b) 1:1100	1:11000 1:2100
9	3,3′,5,5′,6,6′-Hexachlor-disalicoyl-äthylendiamin	a) 1:51000 b) —	1:110000 —

Mit wachsender Zahl der Methylengruppen zwischen den N-Atomen (in Gruppe (R), Formel II) erhöhte sich die Wirkung gegenüber Staphylokokken. Das Oktamethylendiamid der Dichlorsalicylsäure zeigte die beste Hemmung. Sie entsprach derjenigen des von uns vergleichend geprüften Hexachlor-o-o′-dioxy-diphenylmethan (G 11) mit vollständiger Wachstumshemmung bis 1:1700000. Die Phenylendiamin-Verbindung zeigte den gleichen Wert wie das Pentamethylendiamid, während die Wirkung des 1,4-Diaminocyclohexankörpers stark absank. Der Ersatz der vier Chloratome durch Brom sowie die Vermehrung auf 6 Chlor im Molekül brachte keine Wirkungssteigerung.

Interessant erschien der Vergleich mit dem 2-Oxy-3,5-dichloranilid der 3,5-Dichlorsalicylsäure (IV), einer Substanz, welche auf dem für die Bis-amide beschriebenen Weg erhältlich war. Hier lag der Grenzwert der Hemmung für Staphylokokken bei 1:1700000.



IV

Gegen Coli-Bakterien ließ sich bei den untersuchten Verbindungen keine Abhängigkeit von der Konstitution feststellen.

Die halogenierten Bis-salicyliden-Verbindungen waren aus Mono- bzw. Dichlor-salicylaldehyd durch Umsatz mit den Diaminen in Alkohol unter schwachem Erwärmen in hervorragenden Ausbeuten darstellbar. Die Reinigung dieser ausgezeichnet kristallisierenden Verbindungen konnte in Alkohol, Essigester oder Eisessig durchgeführt werden. Diese Substanzen zeigten gelbe bis gelbbraune Fluoreszenz im UV-Licht. Ebenso wie bei Disalicyliden-äthylendiamin ließ sich für die vom Monochlorsalicylaldehyd abgeleiteten Bis-salicylidene Kupferkomplexbildung beobachten. In Tab. 2 sind die von uns synthetisierten Bis-salicyliden-Verbindungen zusammen mit ihrer wachstumshemmenden Wirkung an zwei Bakterienarten aufgeführt.

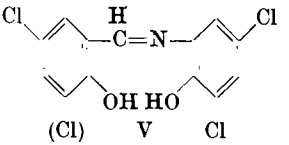
Tab. 2. Halogenierte Bis-salicyliden-Verbindungen (III) und ihre Wirkung gegen Bakterien

Nr.	Substanz	Wachstumshemmung von a) Staph. aureus 511 b) Bact. coli Ze 50/H	
		Gerade vollst. Hemmung	Noch Wachstum
10	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicyliden-hydrazin	a) — b) —	1:3700 —
11	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicyliden-äthylendiamin	a) 1:51000 b) 1:21000	1:110000 1:51000
12	5,5′-Dichlor-disalicyliden-pentamethylen-diamin	a) 1:21000 b) 1:21000	1:51000 1:51000
13	5,5′-Dichlor-disalicyliden-hexamethylen-diamin	a) 1:13200 b) 1:13200	1:25000 1:25000
14	3,3′,5,5′-Tetrachlor-disalicyliden-hexa-methylendiamin	a) 1:11000 b) 1:11000	1:21000 1:21000
15	5,5′-Dichlor-disalicyliden-p-phenylen-diamin	a) 1:2500 b) —	1:6100 —

Aus dieser Zusammenstellung ist zu ersehen, daß die Bis-salicyliden-Verbindungen eine relativ hohe Wachstumshemmung gegenüber Coli-Bakterien zeigen. Eine deutliche Beziehung von der Wirkung zu der Zahl der Methylengruppen der verwendeten Diamine (Gruppe (R), Formel III) sowie der Anzahl der im Molekül gebundenen Halogenatome kam nicht zum Ausdruck. Nur die p-Phenylendiamin-Verbindung fiel stark ab.

Im Gegensatz dazu lagen die Hemmwerte bei Staphylokokken hier relativ niedrig, viel niedriger als diejenigen der in Tab. 1 verzeichneten Säureamide. Auch hier konnte eine Konstitutionsspezifität nicht festgestellt werden.

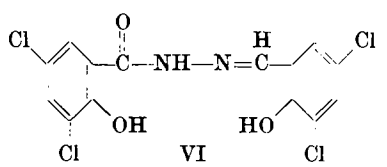
Zum Vergleich wurden die aus Monochlor- bzw. Dichlorsalicylaldehyd und Dichloraminophenyl entstandenen Anile (V) untersucht. Diese Körper zeigten keine wesentlich erhöhte Wirkung



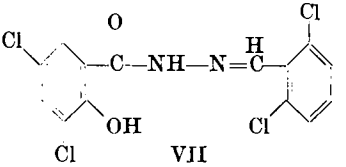
V

gegenüber den beschriebenen Bis-salicyliden-Verbindungen. Für das 2-Oxy-3,5-dichloranil des 5-Chlorsalicylaldehyds (Schmp. 186 bis 187°) lag der Hemmungsgrenzwert für Staph. aureus bei 1:51000, für Bact. coli bei 1:21000. Die entsprechenden Werte für das 2-Oxy-3,5-dichloranil des 3,5-Dichlorsalicylaldehyds (Schmp. 204—205°) wurden zu 1:80000 bzw. 1:11000 gefunden.

Kombinierte man den Säureamidtyp mit dem Salicylidentyp, so wurde eine Verbindung der Formel VI erhalten. Sie war aus 3,5-



VI



VII

Dichlorsalicylsäurehydrazid und 3,5-Dichlorsalicylaldehyd mit dem Schmp. 283—285° entstanden und ergab bei Staph. aureus Wachstumshemmung bis 1:51000, bei Bact. coli bis 1:21000. Diese Werte liegen über denjenigen der vergleichbaren Substanzen aus den Tab. 1 und 2.

Ersetzten wir beim Umsatz von Dichlorsalicylsäurehydrazid den Dichlorsalicylaldehyd durch Dichlorbenzaldehyd, dann wurde 3,5-Dichlor-salicylsäure-2′,6′-dichlorbencylidenhydrazid (VII) (Schmp.

265°) erhalten, eine Verbindung, die gegen Staph. aureus wesentlich wirksamer (Hemmung bis 1:210000), gegen Bact. coli jedoch weniger wirksam (Hemmung bis 1:1100) war.

Wir danken Herrn Hans Fischer für die Hilfe bei der Darstellung einiger Substanzen und Fräulein Ursula Dörnbrack für die sorgfältige Durchführung der Bakterienversuche.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Überlassung von Geräten zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

3,5-Dichlorsalicylsäurehydrazid. 5 g Dichlorsalicylsäuremethylester[5]) wurden mit 3 g Hydrazinhydrat (80-proc.) 3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2n-HCl neutralisiert, abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 198°, Ausbeute 4,7 g, 94% d. Th.

$C_7H_6O_2N_2Cl_2$ (221,0)	Ber.	C 38,10	H 2,72	N 12,68
	Gef.	» 38,40	» 2,93	» 12,95

Die Verbindungen der Tab. 1

Nr. 1. Aus 1 g 3,5-Dichlorsalicylsäurehydrazid und 1 g 3,5-Dichlorsalicylsäurechlorid[6]) (aus 3,5-Dichlorsalicylsäure[7]) und PCl_5) wurden durch kurzes Erhitzen auf 150° (½ Min.) 380 mg (19% d. Th.) der Verbindung erhalten, die aus Pyridin umkristallisiert einen Schmp. von 294° zeigte.

$C_{14}H_8O_4N_2Cl_4$ (410,0)	Ber.	C 41,00	H 1,95	N 6,84
	Gef.	» 40,81	» 2,26	» 7,06

Die Darstellung der weiteren in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen erfolgte auf folgendem Wege:

$^1/_{100}$ Mol 3,5-Dichlorsalicylsäurechlorid[6]) wurden in abs. Äther gelöst und unter kräftigem Rühren zu einer Lösung von $^1/_{100}$ Mol des entsprechenden Diamins in abs. Äther gegeben. Die Bis-Amide fielen sofort aus und wurden aus Eisessig umkristallisiert.

Nr. 2. Schmp. 253°. Ausbeute 18% d. Th.

$C_{16}H_{12}O_4N_2Cl_4$ (438,1)	Ber.	C 43,80	H 2,74	N 6,38
	Gef.	» 44,21	» 3,07	» 6,06

Nr. 3. Schmp. 159—160°, Ausbeute 15% d. Th.

$C_{19}H_{18}O_4N_2Cl_4$ (480,2)	Ber.	C 47,52	H 3,78	N 5,83
	Gef.	» 47,54	» 3,90	» 6,06

---

[5]) R. Anschütz u. H. Mehring, Liebigs Ann. Chem. **346**, 302 (1906).

[6]) R. B. Earle u. H. L. Jackson, J. Amer. Chem. Soc. **28**, 109 (1906), vgl. R. Anschütz u. H. Mehring, Liebigs Ann. Chem. **346**, 301 (1906).

Wir erhitzten Dichlorsalicylsäure und PCl_5 nicht trocken, sondern in Benzol und ließen die Reaktion bei 50° vor sich gehen. Anschließend wurde das Benzol i. V. abgesaugt, der Rest mit Petroläther (70—90°) versetzt. Nach einiger Zeit (Lösen) wurde vom Ungelösten abfiltriert und die Lösung gekühlt. Dichlorsalicylsäurechlorid fällt aus. Aus der Mutterlauge ließ sich durch Eindampfen eine weitere Menge erhalten. Gesamtausbeute 50—75% d. Th.

[7]) E. J. Smith, Ber. dtsch. chem. Ges. **11**, 1225 (1878); vergl. R. Anschütz u. H. Mehring, Liebigs Ann. Chem. **346**, 300 (1906).

Nr. 4. Schmp. 200—201°, Ausbeute 35% d. Th.

$C_{20}H_{20}O_4N_2Cl_4$ (494,2)	Ber.	C 48,60	H 4,08	N 5,66
	Gef.	» 48,77	» 4,32	» 5,46

Nr. 5. Schmp. 227—228°, Ausbeute 44% d. Th.

$C_{20}H_{20}O_4N_2Br_4$ (672,0)	Ber.	C 35,70	H 2,98	N 4,16
	Gef.	» 35,68	» 3,07	» 4,24

Nr. 6. Schmp. 167—168°, Ausbeute 61% d. Th.

$C_{23}H_{24}O_4N_2Cl_4$ (522,3)	Ber.	C 50,59	H 4,63	N 5,36
	Gef.	» 50,62	» 4,69	» 5,26

Nr. 7. Schmp. um 320°, Ausbeute 4,5% d. Th.

$C_{20}H_{12}N_2O_4Cl_4$ (486,1)	Ber.	C 49,41	H 2,48	N 5,76
	Gef.	» 49,91	» 2,40	» 5,66

Nr. 8. Schmp. etwa 330°, Ausbeute 50% d. Th.

$C_{20}H_{16}N_2O_4Cl_4$ (492,2) Ber. N 5,69 Gef. N 5,55

Nr. 9. Schmp. 262°, Ausbeute 62% d. Th.

$C_{16}H_{10}O_4N_2Cl_6$ (507,0)	Ber.	C 37,92	H 1,97	N 5,53
	Gef.	» 38,30	» 2,27	» 5,30

3,5-Dichlorsalicylsäure-2'-oxy-3',5'-dichloranilid (IV). Schmp. 196 bis 197°, Ausbeute 30% d. Th.

$C_{13}H_7O_3NCl_4$ (367,0)	Ber.	C 42,54	H 1,92	N 3,82
	Gef.	» 42,79	» 2,07	» 3,80

Nr. 10. 1 g 3,5-Dichlorsalicylaldehyd wurden in siedendem Alkohol mit 0,25 ccm 80-proc. Hydrazinhydrat versetzt. Anschließend wurde in Sodalösung aufgenommen und mit Essigsäure ausgefällt. Nadeln aus Essigester. Schmp. 284—285°. Ausbeute 250 mg, 13% d. Th.

$C_{14}H_8O_2N_2Cl_4$ (378,0)	Ber.	C 44,45	H 2,12	N 7,41
	Gef.	» 44,61	» 2,27	» 7,28

Die weiteren in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen wurden auf folgendem Wege dargestellt: $^1/_{100}$ Mol 5-ochlor- bzw. 3,5-Dichlorsalicylaldehyd wurden in Alkohol gelöst und unter Rühren mit der alkoholischen Lösung von $^1/_{100}$ Mol des Diamins versetzt. Die Lösung färbte sich tief und nach kurzem Stehen fielen die Salicylidenverbindungen aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 15 Min. am Rückfluß erwärmt. Fiel nach dem Abkühlen kein Niederschlag, so konnte durch Einengen i. V. das gewünschte Produkt erhalten werden. Die Rohprodukte wurden aus Alkohol umkristallisiert.

Tab. 2. Nr. 11. Schmp. 214—215°, Ausbeute fast quantitativ.

$C_{16}H_{12}O_2N_2Cl_4$ (406,1)	Ber.	C 47,31	H 2,98	N 6,90
	Gef.	» 46,94	» 3,19	» 7,03

Nr. 12. Schmp. 86—88°, Ausbeute 71% d. Th.

$C_{19}H_{20}O_2N_2Cl_2$ (379,3)	Ber.	C 60,16	H 5,31	N 7,38
	Gef.	» 59,84	» 5,41	» 7,10

Nr. 13. Schmp. 120—121°, Ausbeute 71% d. Th.

$C_{20}H_{22}O_2N_2Cl_2$ (393,3)	Ber.	C 61,07	H 5,63	N 7,12
	Gef.	» 61,13	» 5,70	» 7,02

Nr. 14. Schmp. 159—160°, Ausbeute fast quantitativ.

$C_{20}H_{20}O_2N_2Cl_4$ (462,2)	Ber.	C 51,97	H 4,36	N 6,06
	Gef.	» 52,34	» 4,58	» 5,95

Nr. 15. Schmp. 296—298°, Ausbeute 79% d. Th.

$C_{20}H_{14}O_2N_2Cl_2$ (385,2)	Ber.	C 62,35	H 3,66	N 7,27
	Gef.	» 61,76	» 3,76	» 7,06

5-Chlorsalicyliden-2'-oxy-3',5'-dichloranilin. In gleicher Weise wie die in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen dargestellt. Schmp. 186—187°. Ausbeute 32,5% d. Th.

$C_{13}H_8O_2NCl_3$ (316,6)	Ber.	C 49,32	H 2,55	N 4,42
	Gef.	» 49,93	» 3,10	» 4,31

3,5-Dichlorsalicyliden-2'-oxy-3',5'-dichloranilin. Aus Methanol, Schmp. 204 bis 205°, Ausbeute 29% d. Th.

$C_{13}H_7O_2NCl_4$ (351,0)	Ber.	C 44,48	H 2,01	N 3,99
	Gef.	» 45,05	» 2,33	» 3,95

3,5-Dichlorsalicylsäure-3',5'-dichlorsalicyliden-hydrazid (VI).

0,6 g 3,5-Dichlorsalicylsäurehydrazid wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und mit 0,5 g 3,5-Dichlorsalicylaldehyd in 3 ccm Alkohol versetzt. 3 Min. Kochen. Nadeln aus Alkohol. Schmp. 283—285°, Ausbeute 0,6 g, 61% d. Th.

$C_{14}H_8O_3N_2Cl_4$ (394,0)	Ber.	C 42,67	H 2,03	N 7,11
	Gef.	» 43,03	» 2,33	» 7,21

3,5-Dichlorsalicylsäure-2',6'-dichlorbenzylidenhydrazid (VII)

Darstellung wie bei Verbindung VI, Schmp. 265°, Ausbeute 85% d. Th.

$C_{14}H_8O_2N_2Cl_4$ (378,0)	Ber.	C 44,48	H 2,13	N 7,41
	Gef.	» 44,80	» 2,12	» 7,36

(Abgeschlossen am 28. Dezember 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.